

オキシアルケンならびにそのホモログを基軸とする選択的炭素-炭素結合形成反応と活用

著者	三水 清寛
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/54302

オキシアルケンならびにそのホモログを基軸とする
選択的炭素－炭素結合形成反応と活用

東北大学薬学部薬品合成化学講座

三水 清寛



①

オキシアルケンならびにそのホモログを基軸とする

選択的炭素-炭素結合形成反応と活用

東北大学薬学部薬品合成化学講座

三水 清寛

目次

総論	1
第1章 2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシフランへの Heck 反応	8
第2章 ビニレンカーボネートへの Heck 反応	13
第3章 Heck 反応による 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンの形成と Birch 還元	
第1節 芳香族 Bisabolane 型セスキテルペンの合成	18
第2節 5-アリール-4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンの Birch 還元反応の 一般性と反応機構	23
第4章 Heck 反応による 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンの形成と DIBAL 還元	
第1節 Samin および Asarinin のラセミ合成	27
第2節 Samin および Asarinin のキラル合成	38
第5章 α -ヨヒンビン型アルカロイドのエナンチオ制御合成	
第1節 Ethyl 4,5- <i>O</i> -Isopropylidene-(<i>S</i>)-4,5-dihydroxy-2(<i>E</i>)-pentenoate と シクロペンタジエンの Diels-Alder 反応	52
第2節 (-)-Nitraraine および (-)-Dihydronitraraine のエナンチオ制御合成	57
第6章 (-)-Mesembrine のエナンチオ制御合成	67
結論	70
第7章 実験の部	
第1節 第1章の実験	71
第2節 第2章の実験	75
第3節 第3章第1節の実験	81
第4節 第3章第2節の実験	86
第5節 第4章第1節の実験	102
第6節 第4章第2節の実験	114
第7節 第5章第1節の実験	127
第8節 第5章第2節の実験	131
第9節 第6章の実験	145
引用文献とノート	151
謝辞	157

本文中，以下の用語および試薬は下記のように表記した。

用語	
COSY	correlation spectroscopy
ee	enantiomeric excess
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrum
IR	infrared spectroscopy
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
mp	melting point
MS	mass spectrum
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser and exchange spectroscopy
oxid.	oxidation
UV	ultraviolet
試薬	
Ac	acetyl
Ac ₂ O	acetic anhydride
AcOEt	ethyl acetate
AcOH	acetic acid
BF ₃ ·OEt ₂	boron trifluoride diethyl etherate
Bn	benzyl
Bu ₃ SnH	tributyltin hydride
ⁿ Bu ₂ BOTf	dibutylboryl trifluoromethanesulfonate
ⁿ BuLi	<i>n</i> -butyllithium
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
BnNEt ₃ Cl	benzyltriethylammonium chloride
^t BuOK	potassium <i>t</i> -butoxide
ⁿ Bu ₃ P	tri- <i>n</i> -butylphosphine
CDCl ₃	deuteriochloroform
CHCl ₃	chloroform
CH ₂ Cl ₂	dichloromethane
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DIBAL	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
D ₂ O	deuterium oxide
dppb	1, 4- bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1, 2- bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	1, 1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene

dppp	1, 3- bis(diphenylphosphino)propane
Et	ethyl
Et ₂ AlCl	diethylaluminum chloride
EtAlCl ₂	ethylaluminum dichloride
Et ₃ N	triethylamine
Et ₂ O	diethyl ether
EtOH	ethanol
Et ₃ SiH	triethylsilane
equiv.	equivalent
HCl	hydrochloric acid
HCOOH	formic acid
HIO ₄	periodic acid
H ₂ O ₂	hydrogen peroxide
I ₂	iodine
KCN	potassium cyanide
K ₂ CO ₃	potassium carbonate
KOH	potassium hydroxide
LDA	lithium diisopropylamide
Li	lithium
LAH	lithium aluminum hydride
Me	methyl
MeCN	acetonitrile
MeI	iodomethane
Me ₃ NO	trimethylamine <i>N</i> -oxide dihydrate
MeOH	methanol
MeONa	sodium methoxide
MgSO ₄	magnesium sulfate
MsCl	methanesulfonyl chloride
ms	molecular sieve
Na	sodium
NaBH ₄	sodium borohydride
NaBH ₃ CN	sodium cyanoborohydride
NaCl	sodium chloride
NaH	sodium hydride
NaHCO ₃	sodium hydrogen carbonate
NaHSO ₃	sodium hydrogen sulfite
NaIO ₄	sodium periodate
NaOH	sodium hydroxide
NaOAc	sodium acetate
Na ₂ S ₂ O ₃	sodium thiosulfate
NH ₃	ammonia
NH ₄ Cl	ammonium chloride
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide

OsO ₄	osmium tetroxide
PCC	pyridinium chlorochromate
PDC	pyridinium dichromate
Pd(OAc) ₂	palladium(II) acetate
Pd(OH) ₂	palladium hydroxide on carbon (Pearlman's catalyst)
Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃	tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) chloroform
POCl ₃	phosphoryl chloride
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
ⁱ Pr ₂ NEt	<i>N, N</i> -diisopropylethylamine
ⁱ Pr ₂ NH	<i>N, N</i> -diisopropylamine
ⁱ Pr ₂ OH	2-propanol
(ⁱ PrO) ₂ TiCl ₂	diisopropoxytitanium dichloride
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	tris(triphenylphosphine)ruthenium dichloride
SnCl ₄	tin(IV) chloride
TBSCl	<i>t</i> -butyldimethylsilyl chloride
TBDPSCI	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl chloride
TBSOTf	<i>t</i> -butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TFA	trifluoroacetic acid
TFP	tris(2-furyl)phosphine
THF	tetrahydrofuran
TiCl ₄	titanium(IV) chloride
TMED	<i>N, N, N', N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMSOTf	trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate
TMSBr	trimethylsilyl bromide
TOTP	tris(2-methylphenyl)phosphine
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid
Zn	zinc

総 論

有機合成化学，すなわち，より高度な付加価値を持つ物質への変換における重要要素の1つは効率性である．効率性は目的物への変換を選択的に，迅速かつ簡便に，経済的に，そして高収率で行うことに関わる．本来，効率性は対象物ごとに論じられねばならないが，著者は出発基質の構造と反応性の観点から有機合成における効率性を認識し，基質の持つ機能性を引出し，より普遍的に多様の変換に適応させ得る合成手法の確立によって効率性を実現することを目的として本研究を行った．研究目的に沿って，著者はオキシアリケン単位 (1) ならびにそのホモログであるオキシアリル (2) およびホモオキシアリル (3) 構造単位を持つ基質に着目した．まず，オキシアリケン単位 (1) は Aldol 反応など多くの反応に適合することが古くから知られており，またオキシアリル単位 (2) は各種のペリ環状反応に，さらにホモオキシアリル単位 (3) はオキシ基をアンカーとする分子内反応などに良く適合し，これらいずれもが多様の位置ならびに立体選択的修飾を可能にする機能を備えており，普遍的に多様の対象物の立体制御下の合成に活用し得ると判断したからである (Figure 1)．

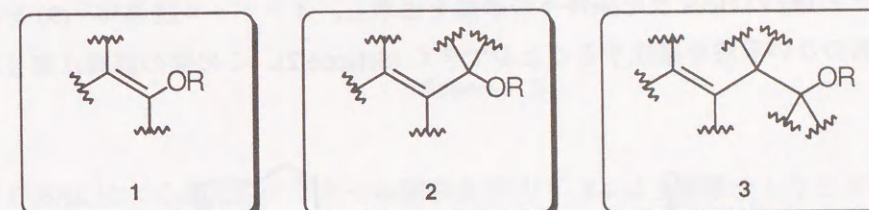
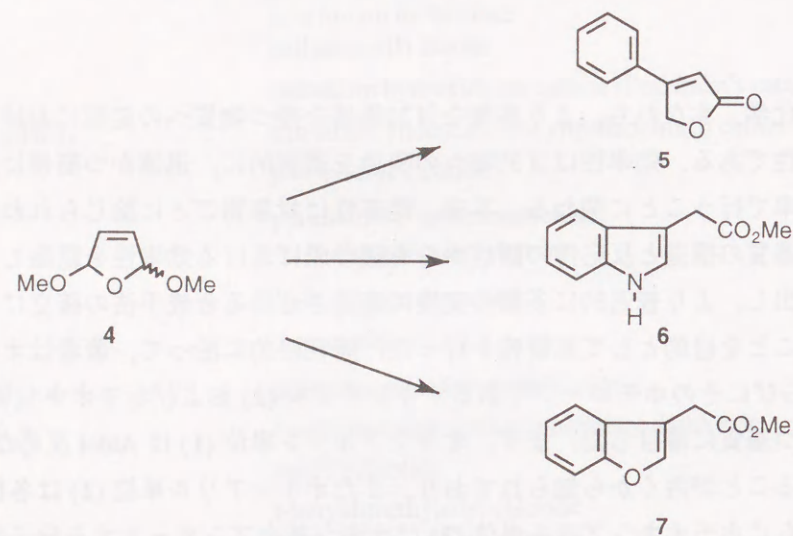


Figure 1

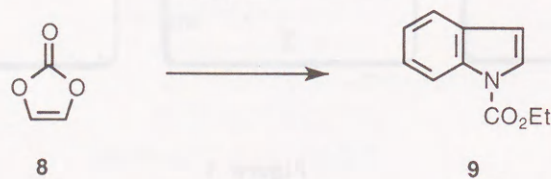
オキシアリケンすなわちビニルオキシ単位はエノールあるいはエノレートとして代表的な炭素-炭素結合形成反応である Aldol 反応などの基質として有機合成化学で最も多用されている単位である．著者はまずビニルオキシ単位 (1) が Heck 反応¹⁾の適用によってオキシアリル単位 (2) から新たな炭素-炭素結合形成反応を伴いながら容易に形成される点に着目した．これはオキシアリル単位 (2) をビニルオキシ単位 (1) に連結させ得る事であり，オキシアリル単位 (2) を Aldol あるいはこれに関連する一連の反応への拡張を意味する事になる．このような観点から，まず複雑な要因をもたらし得ない対称性を持つオキシアリル単位 (4) を選びこれらへの Heck 反応を検討し，β-phenyl-γ-butenolide²⁾ (5)，indole-3-acetic

acid³⁾ (6), benzofuranyl-3-acetic acid⁴⁾ (7) およびこれらの誘導体の実用的な新規合成ルートを確認することができた^{5,6)} (Scheme 1). この間の詳細は第1章で述べる.



Scheme 1

これに関連して Heck 反応の一般的基質になり得ない対称ビニルオキシ単位, ビニレンカーボネート (8) の Heck 反応条件下の挙動を追求し, インドール誘導体⁷⁾ (9) を好収率で製する前例のない手法を確認することができた (Scheme 2). この間の詳細は第2章で述べる.



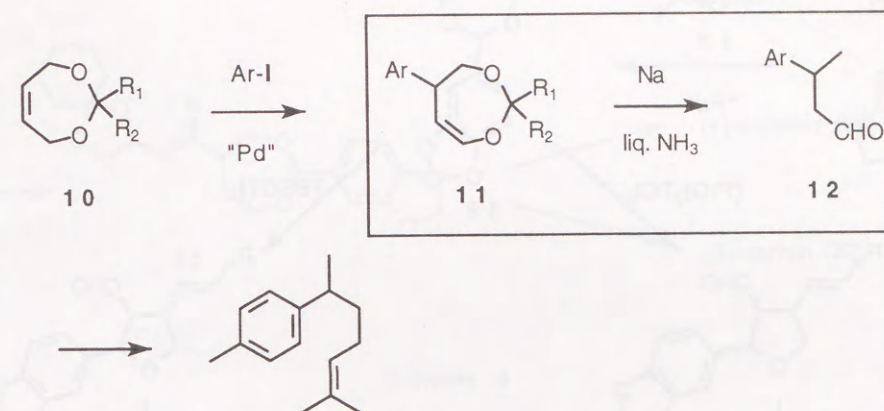
Scheme 2

さらにビニレンカーボネート (8) のホモログに相当する対称オキシアリル単位, 4,7-ジヒドロジオキセピン (10) に対する Heck 反応⁸⁾を行い, 芳香環が導入された4,5-ジヒドロジオキセピン⁹⁾(11)を得た. この間 11 は還元条件下に極めて特異な挙動を示すことを見出し, この発見によって芳香族 bisabolane 型セスキテルペン¹⁰⁾ならびに furofuran 型リグナン類¹¹⁾に到る新規な合成ルートを確認した.

Birch 還元¹²⁾条件下に 11 はホモベンジル位-ホモアリル位の炭素-酸素結合の還元的

開裂を起こし, ベンジル位にメチル基を有するアルデヒド (12) が好収率で生成する. この反応により共通のアルデヒド中間体 (12) を経て α -curcumene (13) に代表される全ての芳香族 bisabolane 型セスキテルペン類に到るラセミ合成ルートを確認することができた¹³⁾ (Scheme 3). この間の詳細は第3章第1節で述べる.

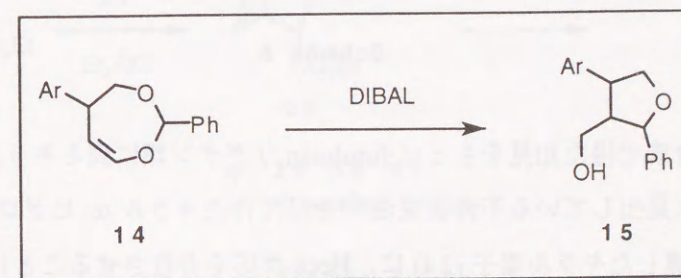
この還元的開裂反応の一般性および反応機構についても検討し, 開裂には5位は3級で, かつ芳香環の存在が必須であることを明確にし, 脱離-還元過程を経ていると結論づけた¹⁴⁾. この間の詳細は第3章第2節で述べる.



α -curcumene 13 (Ar = 4-methylphenyl)

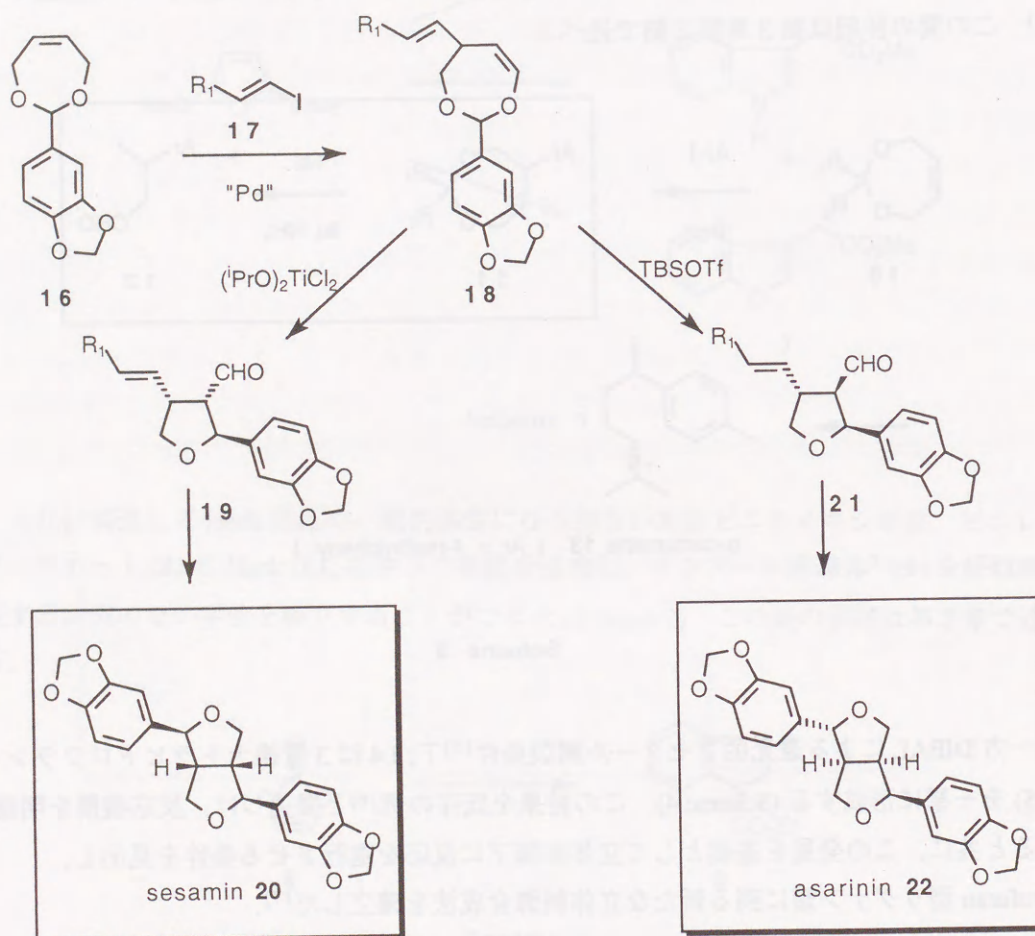
Scheme 3

一方 DIBAL による還元的アセタール開裂条件¹⁵⁾下, 14 は3置換テトラヒドロフラン (15) を一挙に形成する (Scheme 4). この結果を既存の例¹⁶⁾と関連づけ, 反応機構を明確にすると共に, この発見を基礎として立体制御下に反応を進行させる条件を見出し, furofuran 型リグナン類に到る新たな立体制御合成法を確認した¹⁷⁾.



Scheme 4

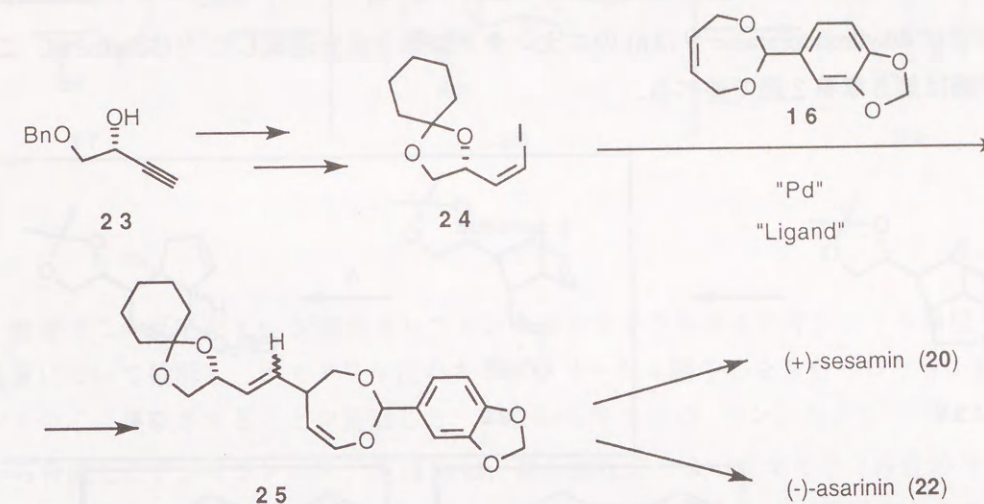
すなわち、対称性オキシアリル基質 (**16**) とヨードオレフィン (**17**) との Heck 反応によって得たビニルオキシ単位 (**18**) は $(i\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ によってトランス-ス配置の 3 置換テトラヒドロフラン (**19**) を、一方 TBSOTf によってはシス-トランス配置体 (**21**) をそれぞれ立体選択的に与え、前者より sesamin (**20**)、また後者より asarinin (**22**) に到る合成を達成した¹⁸⁾ (Scheme 5)。この間の詳細は第 4 章第 1 節で述べる。



Scheme 5

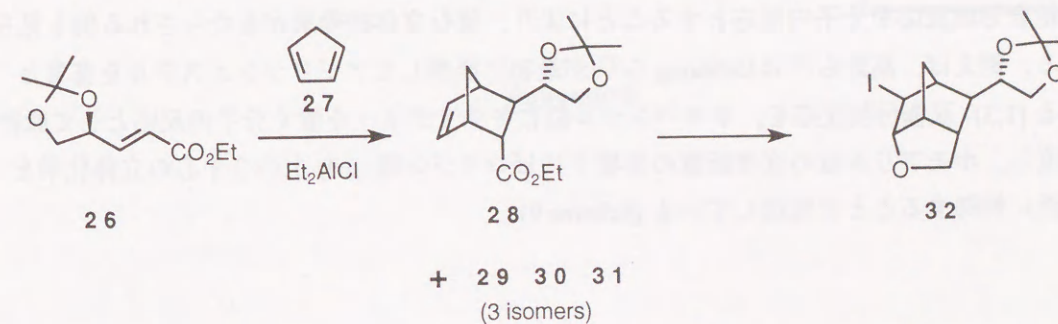
さらにラセミ合成で得た知見をもとに furofuran リグナン類に到るキラル合成を検討した。著者が独自に見出している不斉合成法¹⁹⁾を経て得たキラル α -ヒドロキシアセチレン単位 (**23**) から誘導したキラル素子 (**24**) に、Heck 反応を介在させることによりオキセピン環 (**16**) 上へのキラリティー導入をはかり、それぞれ 62% ee の光学収率で (+)-sesamin [(+)-

20] および (-)-asarinin [(-)-**22**] を合成することができた。さらに Heck 反応を介するこの不斉誘導反応について考察し、興味ある結論を得た (Scheme 6)。この間の詳細は第 4 章第 2 節で述べる。



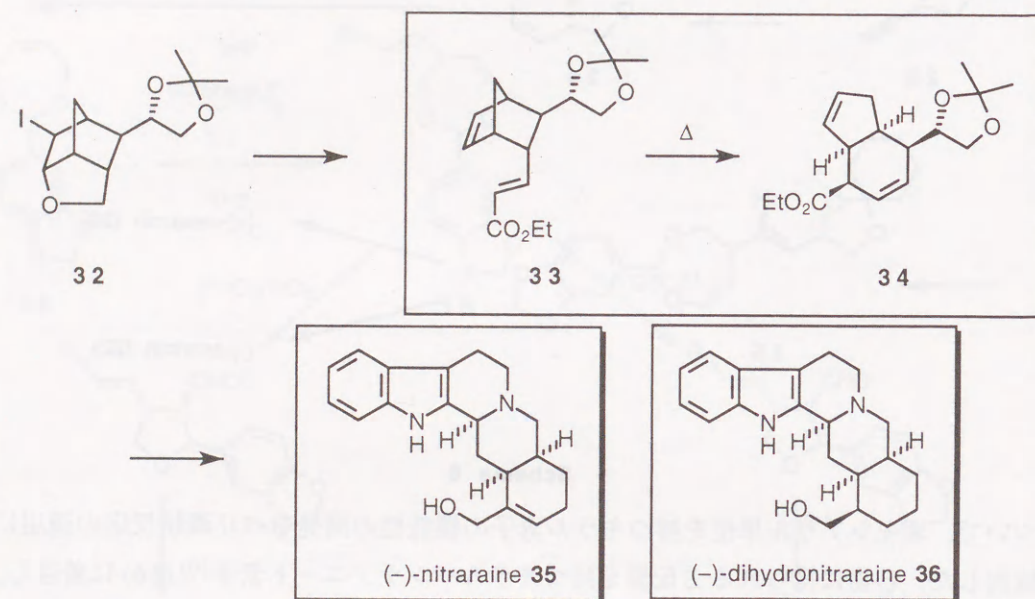
Scheme 6

ついで、オキシアリル単位を持つキラル素子の機能性の開発をペリ環状反応の適用により検討した。容易に得られる *E* 配置を持つキラルペンテノエート素子²⁰⁾ (**26**) に着目し、まず、Diels-Alder 反応によってビシクロ [2.2.1] ヘプタン環上にキラリティーを増幅した。完全な立体選択性は認められず、可能な 4 種の付加体の全て **28**~**31** が分離困難な混合物として生成したが、各成分は還元後ヨードエーテル化することにより容易に分離でき、主付加体 (**28**) に由来する光学的に純粋なヨードエーテル体 (**32**) を **26** から 61% の収率で得た²¹⁾ (Scheme 7)。この間の詳細は第 5 章第 1 節で述べる。



Scheme 7

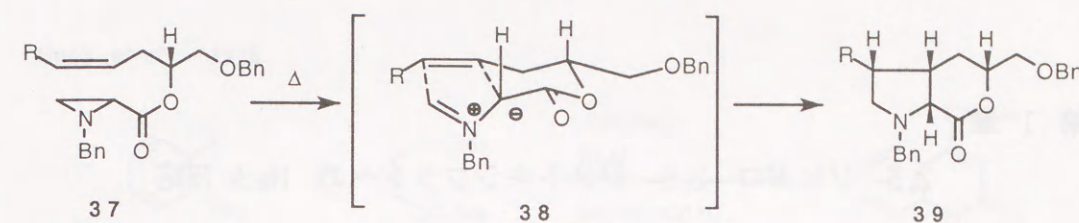
ついで光学的に純粋なヨードエーテル体 (32) を 1,5-ジエン (33) に導いた後, [3,3]-シグマトロピー転位²²⁾により好収率でシス環系を有する単一で光学的に純粋なヒドロインデン (34) に誘導した. 本化合物より α -ヨヒンビン型インドールアルカロイド nitraraine²³⁾ (35) および dihydronitaraine²⁴⁾ (36) のエナンチオ制御合成を達成した²⁵⁾ (Scheme 8). この間の詳細は第5章第2節で述べる.



Scheme 8

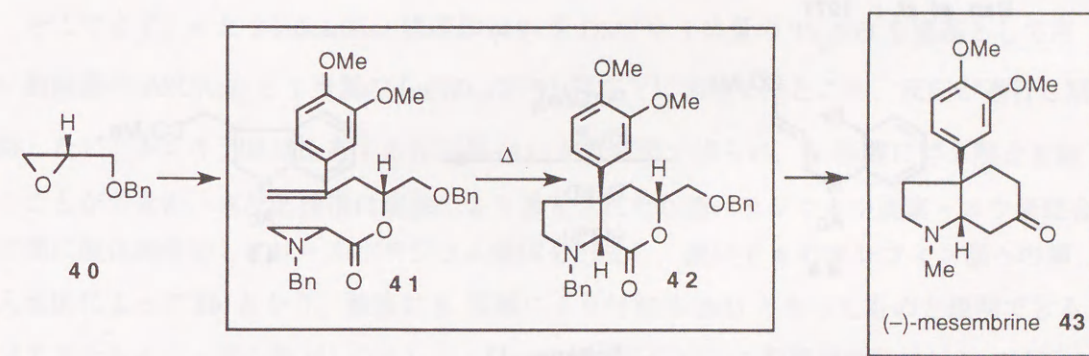
ホモオキシアルル単位のアレフィン部位を酸素原子周辺のキラリティーの反映下に立体選択的に修飾することは, 反応部位が遠く必ずしも容易ではない. しかしながら炭素-炭素結合形成反応を分子内反応とすることにより, 望む立体的効果がもたらされる例も見られる. 例えば, 高野ら²⁶⁾はDeShongら²⁷⁾が最初に展開したアジリジンエステルを基質とする [1,3]-双極付加反応を, ホモベンジル位にキラリティーを置く分子内反応として設計し直し, ホモアリル位の立体配置の影響下にピロリジン環 (39) 上の3中心の立体化学を完全に制御することに成功している (Scheme 9).

Takano et al. : 1987



Scheme 9

著者はこの反応を 1,1-ジ置換オレフィンに有するキラルホモオキシアルル単位を持つ基質について検討し, ホモアリル位のキラリティーが4級中心を含むピロリジン環上のキラリ中心に反映されることを見出した. すなわちキラル *O*-ベンジルグリシドール²⁸⁾ (40) から合成したアジリジンエステル (41) は, 熱分解反応によってホモアリル位のキラリティーが反映された付加体 (42) を単一のエピマーとして生成した. 本成績体より *Sceletium* アルカロイド (-)-mesembrine²⁹⁾ (43) の全合成を達成した³⁰⁾ (Scheme 10). この間の詳細は第6章で述べる.



Scheme 10

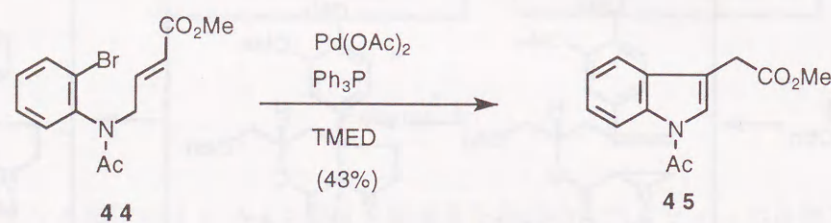
各 論

第 1 章

2,5-ジヒドロ-2,5-ジメトキシフランへの Heck 反応

オキシアリル単位へ Heck 反応を適用すると、炭素-炭素結合形成と同時にビニルオキシ単位を形成し得る。導入できる炭素単位は原則的に芳香環あるいはオレフィンなど sp^2 炭素種に限定されるが、芳香環上に適当なヘテロ原子を有する基質を用いることによりヘテロ環化合物の合成を可能にしている。Heck 反応を用いたヘテロ環化合物の合成はこれ迄に数多く報告されているが³¹⁾、ヘテロ原子を有する基質の分子内 Heck 反応による伴^{3c)}のインドール酢酸誘導体 (6) の合成は興味ある例の 1 つである。この反応で注目すべき点は分子内反応にすることにより、反応位置を制御し 5 員環の形成を優先させインドール環形成を選択的に行っていることにある。しかしながら、分子内反応としているために基質合成の煩わしさを伴い、実用的には改善の余地を残している (Scheme 11)。

Ban et al. : 1977

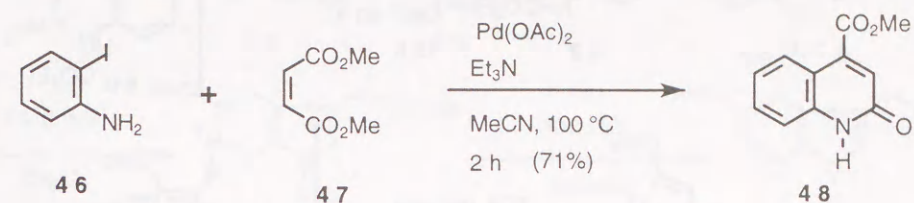


Scheme 11

そこでインドール酢酸およびその誘導体のより実用的な合成を目的とし、入手容易な基質を用いる分子間 Heck 反応を検討した。インドール単位は天然に広く分布しておりインドールアルカロイドだけでも現在 1000 種類以上が知られ、インドール酢酸はこれらをはじめ多様のインドール化合物の合成原料となり、またそれ自身植物成長調節作用を持つ重要な化合物である。既に幾つかの合成法³⁾が報告されているが、一般的に分子間 Heck 反応を適用する場合には反応位置の制御が重要な問題となる。このような観点から Heck ら³¹⁾の 2-iodoaniline (46) とマレイン酸ジエステル (47) からの 2-キノロン誘導体 (48) の合成は方法論的な好例であり、対称性基質を選ぶことによって、反応位置の制御という問題点

を巧みに回避している (Scheme 12)。

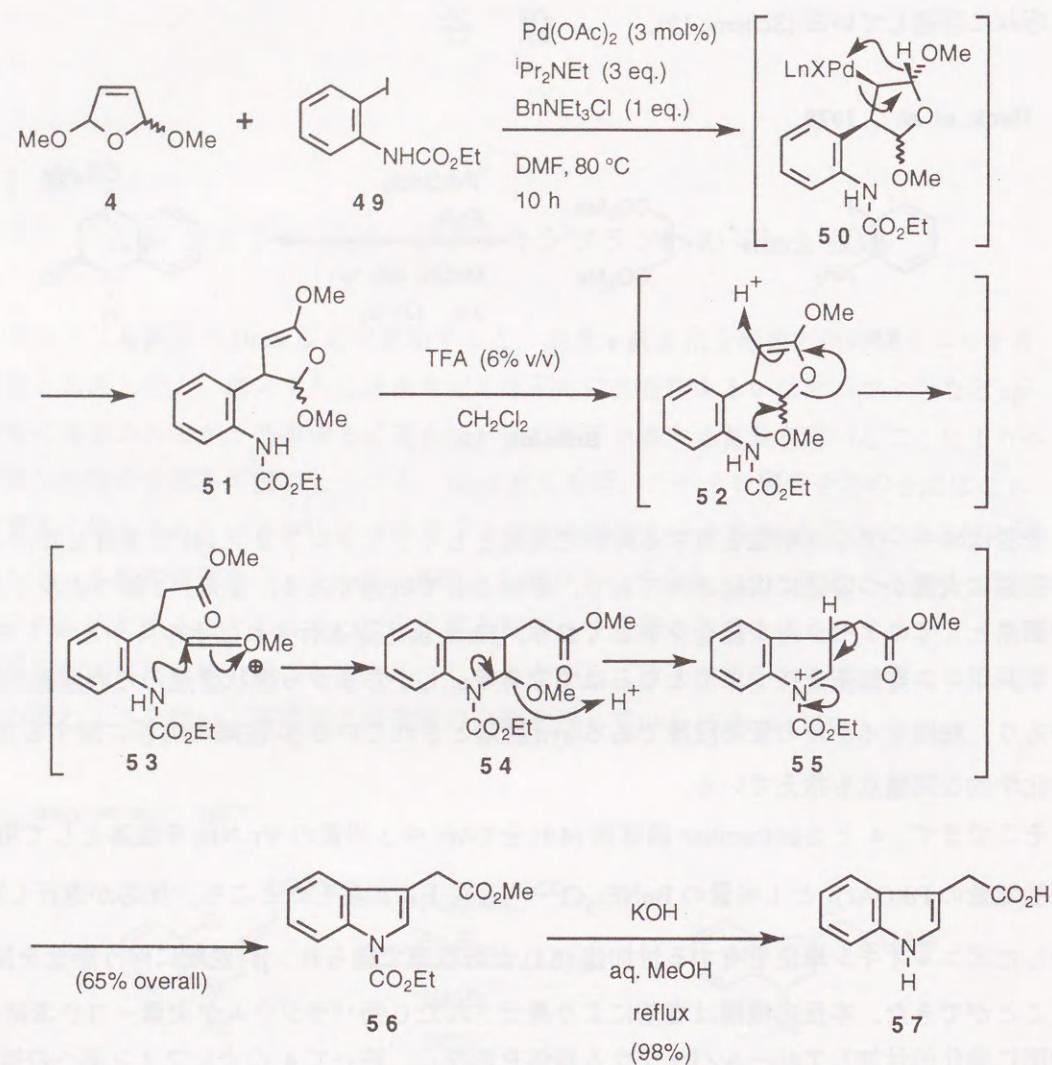
Heck et al. : 1978



Scheme 12

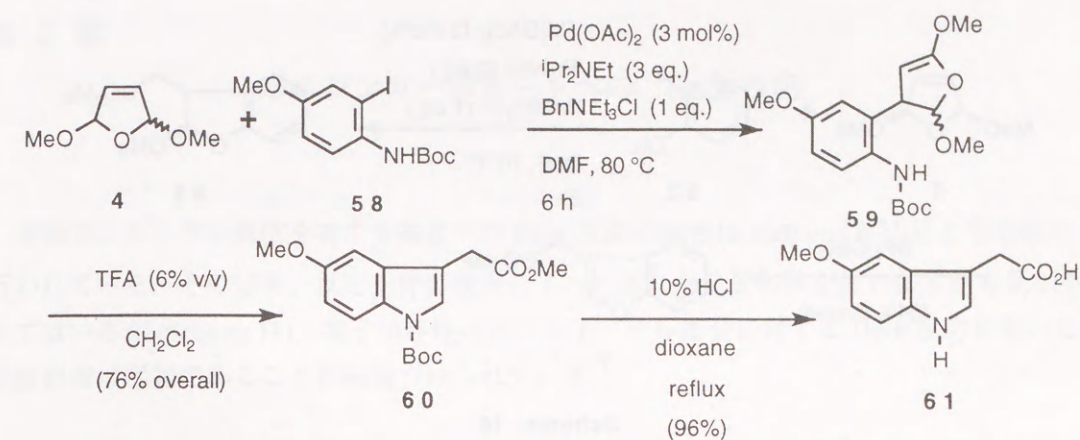
著者はオキシアリル単位を有する対称性基質としてジヒドロフラン (4) に着目した。この基質は大量かつ安価に供給されており、原料として好適である。また、2 個のホルミル等価基としてのアセタール結合を有しており、Heck 反応が進行すればホルミルとメトキシカルボニル等価基を持つ単位となるはずである。しかしながら環状構造のため回転制約があり、触媒サイクルの最終段階である *syn* 脱離とされている β -脱離の可否に関する立体化学的な問題点も抱えている。

そこでまず、4 と 2-iodoaniline 誘導体 (49) を DMF 中 3 当量の iPr_2NEt を塩基として用い触媒量の $Pd(OAc)_2$ と 1 当量の $BnNEt_3Cl^{32a,b)}$ 存在下に加熱したところ、反応が進行し期待したビニルオキシ単位を有する付加体 (51) が好収率で得られ、 β -脱離に伴う懸念を除くことができた。本反応機構は塩基により還元された 0 価パラジウムが炭素-ヨウ素結合の間に酸化的付加しアリールパラジウム錯体を形成し、続いて 4 のオレフィン部への挿入反応によって 50 となり、最後に β -脱離により付加体 (51) となったものと説明できる。ジアステレオマー混合物 (4) のオレフィンへの挿入反応がシス配置異性体に対しては両メトキシ基と反対の面から、一方、トランス配置異性体に対しては芳香環部に対する 1,3-配置を避けて起こるために β -脱離を可能にする中間体 (50) の形成が優先され、目的とする付加体を与えたと考えている。51 は直ちに TFA で処理されインドール酢酸誘導体 (56) に変換することができた。この間、オキシニウム中間体 (53) を経るジヒドロフラン環の開環、続く窒素原子の求核攻撃によるアミナル (54) と、続く脱メタノール化反応によるイミニウム塩 (55) の形成を経ているものと考えられる。49 から 56 の総収率は 65% であった。さらに、56 を塩基性条件下加水分解することにより、ほぼ定量的にインドール酢酸 (57) に変換することができた⁵⁾ (Scheme 13)。



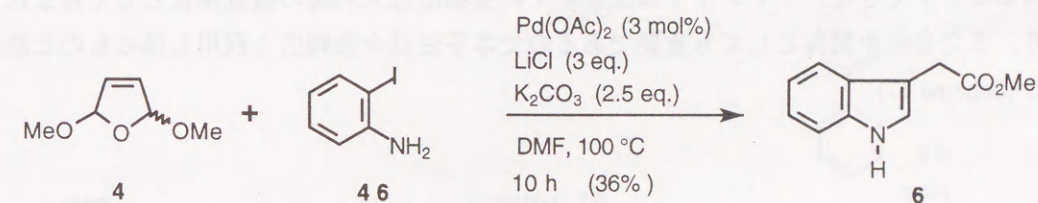
Scheme 13

本 Heck 反応条件下に、2-iodoanisidine 誘導体³³⁾(**58**) は 2 工程 76 % の収率で 5-メトキシインドール酢酸誘導体 (**60**) を与え、さらに **60** を酸性加水分解条件下に 5-メトキシインドール酢酸 (**61**) にほぼ定量的に変換することができた⁵⁾ (Scheme 14).



Scheme 14

一方、2-iodoaniline (**46**) は同一条件下の反応では複雑な混合物を与えたが、塩基として K_2CO_3 を用い、さらに LiCl を添加することにより Heck 反応の進行と共に、一挙にインドール環の形成も起こり 36 % という低収率ではあるがインドール酢酸エステル (**6**) を直接得ることができた (Scheme 15).

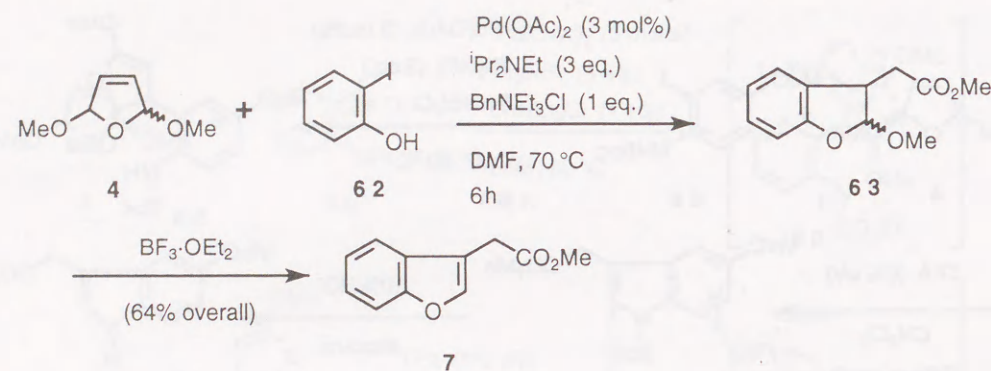


Scheme 15

インドール酢酸誘導体の簡便な合成に成功したので、続いて本反応をベンゾフラン酢酸誘導体の合成に適用することを検討した。インドール酢酸と構造が類似しているにも関わらず合成例⁴⁾は少なく、新たな手法の開発は合成化学的に高い意義を持つと思われるからである。

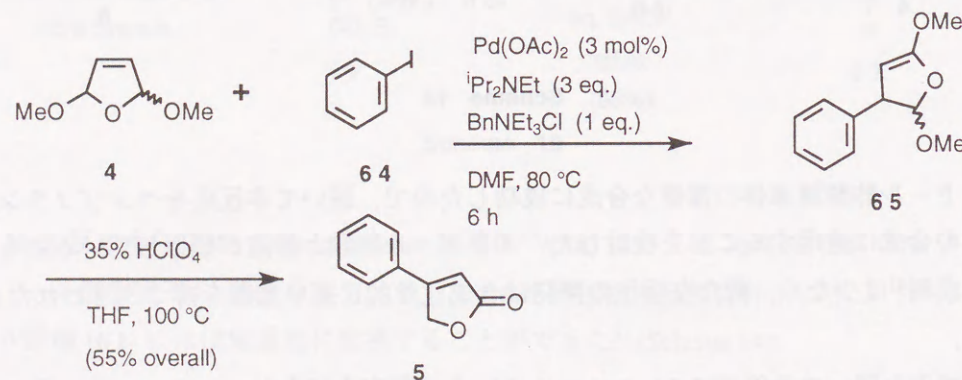
そこで先と同一の条件下に 2-iodophenol (**62**) との反応を行うと、ヒドロフラン環の開環とフェノール部への閉環が進行した付加体 (**63**) が得られた。**63** は直ちに CH_2Cl_2 中 3 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で室温にて処理することにより、目的とするベンゾフラン酢酸誘導体 (**7**) へ 2 工程 64 % の収率で導くことができた⁶⁾ (Scheme 16).

本反応は、インドール酢酸およびベンゾフラン酢酸誘導体の簡便な一般的合成法となり



Scheme 16

得ることが確認されたが、一方で、ジヒドロフラン(4)に導入された芳香環部が、潜在的なホルミル部を捕捉し得るヘテロ原子を持たない場合には、Heck 反応付加体は異性化を経て安定なブテノリド環に変換できると考えられる。そこで、iodobenzene (63) とジヒドロフラン(4)を先と同一の条件下に処理すると付加成績体(64)が得られ、64を直ちに酸性条件下に加熱することにより、予期した β -phenyl- γ -butenolide²⁾(5)を2工程55%の収率で得ることができた。ブテノリド単位は多くの生物活性天然物の構成単位として含まれており、また合成中間体としても重要であるので本手法は今後幅広く利用し得るものと思われる(Scheme 17)。



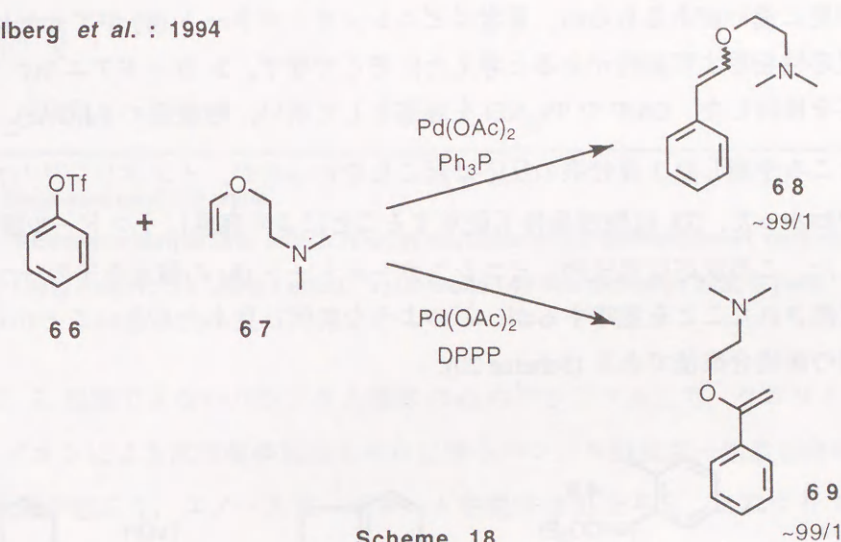
Scheme 17

第2章

ビニレンカーボネートへの Heck 反応

末端ビニルオキシ単位を有する基質への Heck 反応の試みは Hallberg ら³⁴⁾により広範に行われている。その結果、反応条件の検討によって優れた位置制御を行い得る例も見出されているが(Scheme 18)、電子供与性のビニルエーテル基質に対する Heck 反応における位置制御は困難であることが結論づけられている。

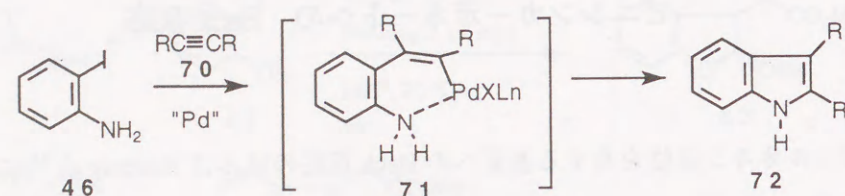
Hallberg et al. : 1994



Scheme 18

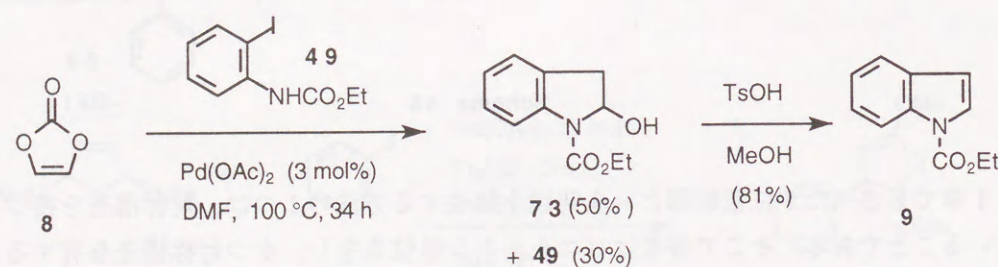
第1章でも述べたが位置制御という問題を解決する方法の1つは、対称構造を持つ基質を用いることである。そこで著者はビニルオキシ単位を有し、かつ対称構造を有する基質としてビニレンカーボネート(8)を選んだ。しかしながら8には回転制約があるため触媒サイクルにおいて *syn*-モードのオレフィン挿入反応後に *syn*-配置の β -水素が存在せず β -脱離を行い得ないので本来 Heck 反応の基質にはなり得ない。

これ迄に β -脱離し得ない基質への Heck 型反応も試みられている。例えば, Larock ら^{7b)}は2-ヨードアニリン(46)と1,2-ジ置換アセチレン誘導体(70)をパラジウム触媒存在下に反応させインドール誘導体(72)を得ている(Scheme 19)。ここでは、酸化的付加とアセチレンへの挿入反応を経て生成したパラジウム錯体(71)は β -脱離を起こし得ず、かわりに還元的脱離を伴う炭素-窒素結合形成によってインドール環を生成すると共に、パラジウム(0価)が放出され触媒サイクルへの復帰を可能にさせている(Scheme 19)。



Scheme 19

不飽和度に違いがあるものの、著者はビニレンカーボネート (8) がアセチレン (70) と同様の反応性を示す可能性があると考えた。そこでまず、2-ヨードアニリン誘導体 (49) との反応を検討した。DMF 中 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ を塩基として用い、触媒量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下反応させたところ予期した3成分系の反応は起こらなかったが、インドリン^{7d,i)} (73) が得られることがわかった。73 は酸性条件下脱水することにより容易にインドール誘導体^{7d,i)} (9) を生成した。この反応は形式的にビニレンカーボネート (8) の酸素原子の一つが芳香環によって置換されたことを意味するが、このような前例は見あたらないことから本法はインドール環の新規合成法である (Scheme 20)。



Scheme 20

本反応はクロリドイオン^{32c)}の存在下に3級アミンによって、また酢酸ナトリウムの存在によって著しく進行することが明らかとなった (Table 1)。このことは中間体のパラジウム錯体 (74) 中のパラジウム原子上への求核反応によって本反応が起こっていることを示唆するものである。

Table 1. Effect of Base and Additive in Heck Reaction

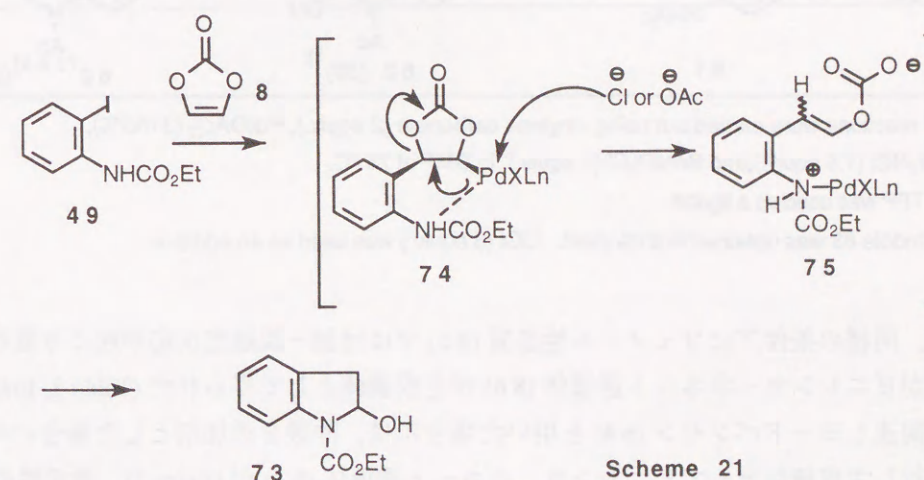
Product	Base ⁱ⁾	$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	Li_2CO_3	K_2CO_3 ⁱⁱ⁾	NaOAc
73 + 9	Additive	LiCl ⁱⁱⁱ⁾	BnNEt_3Cl ^{iv)}				
		30	72	50 ^{v)}	0	0	51
		41	0	0	0	0	8

i) Base were used 1.5 equiv.

ii) *N*-Ethoxycarbonylaniline and *N,N'*-bisethoxycarbonyl-2,2'-aminobiphenyl were obtained.

iii) Using 3 equiv. iv) Using 1 equiv. v) Unreacted 49 was recovered in 30% yield.

本反応は、 β -脱離できないパラジウム錯体 (74) のパラジウム上で、クロリドあるいはアセテートイオンによる求核置換反応とそれに伴うベンジル位炭素-酸素結合の開裂をもたらす β -脱離が起こり、エノールカーボネート中間体 (75) を与え、これよりフェニルアセトアルデヒド体を経てインドリン (73) が生成したと説明することができる (Scheme 21)。



Scheme 21

置換基の異なる基質についても本反応の適用を検討した結果、ヨードアニリン誘導体

は基質としての一般性があることが確認されたので、インドール誘導体の新規合成法として確立することができた。しかしながらブromo誘導体(78)の場合反応性が低く好結果をもたらさなかった(Table 2)。

Table 2. Heck Reaction between 2-Haloaniline Derivatives and Vinylene Carbonate

Entry	Substrate	Hydroxyindoline (yield, %)	Indole (yield, %)
(1)		 73 (72) 7d,i)	 9 ^{7d,i)} (81)
(2)	 58 ³³⁾	 76 (80)	 77 ^{7m)} (71)
(3)	 78 ³⁵⁾	 79 (17) ⁱ⁾	 80 ^{7m)} (84)
(4)		 82 (39) ⁱⁱ⁾	 83 ^{7c,e,k)} (90)

All reactions were carried out using vinylene carbonate (2 equiv.), Pd(OAc)₂ (3 mol%), ⁱPr₂NEt (1.5 equiv.), and BnNEt₃Cl (1 equiv.) in DMF at 75 °C.

i) TFP was used as a ligand.

ii) Indole **83** was obtained in 21% yield. LiCl (3 equiv.) was used as an additive.

一方、同様の条件下にフェノール性基質(62)では付加-脱離型反応が起こり低収率ではあるがビニレンカーボネート誘導体(86)が主成績体として得られた(Table 3, Entry 2)。これに関連しヨードベンゼン(64)を用いた場合には、酢酸を添加剤とした場合にのみ反応が進行し主成績体としてビニレンカーボネート誘導体(87)が(Entry 3)、還元性のギ酸^{32d)}を用いた場合にはエチレンカーボネート誘導体(88)が(Entry 4)それぞれ低収率ながら得られることを見出した。後者の結果はパラジウム錯体(73)が比較的安定に存在してい

ることを示唆している。

Table 3. Heck Reaction between Iodobenzene Derivatives and Vinylene Carbonate

Entry	Substrate	Product (yield, %)	Reaction conditions
(1)		 85 (21)	Pd(OAc) ₂ (3 mol%) ⁱ Pr ₂ NEt (1.5 equiv.) BnNEt ₃ Cl (1 equiv.) DMF, 83 °C
(2)		 86 (29)	Pd(OAc) ₂ (3 mol%) ⁱ Pr ₂ NEt (1.5 equiv.) BnNEt ₃ Cl (1 equiv.) DMF, 80 °C
(3)		 87 (14)	Pd(OAc) ₂ (3 mol%) ⁱ Pr ₂ NEt (1.5 equiv.) BnNEt ₃ Cl (1 equiv.) AcOH (1.5 equiv.) DMF, 70 °C
(4)		 88 (25)	Pd(OAc) ₂ (3 mol%) Et ₃ N (1.5 equiv.) BnNEt ₃ Cl (1 equiv.) HCOOH (1.5 equiv.) DMF, 80 °C

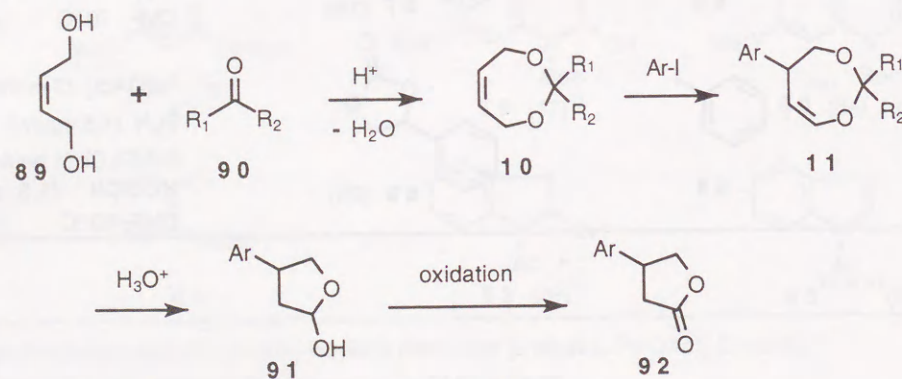
第 3 章

Heck 反応による 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンの形成と Birch 還元

第 1 節

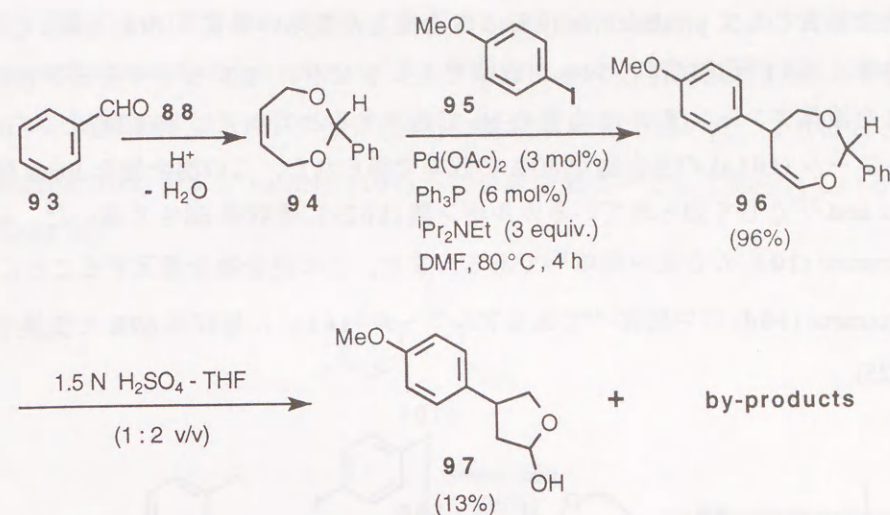
芳香族 Bisabolane 型セスキテルペンの合成

ビニレンカーボネートのホモログであり、対称オキシアリル単位を持つ 4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**10**) は、入手容易な *cis*-2-butene-1,4-diol (**89**) と適当なカルボニル基質との酸性条件下での脱水縮合反応により容易に得ることができる。この基質に対する Heck 反応はビニルオキシ単位を形成することになるので、アセタール部分を加水分解などを用いて除去することができれば 4 炭素単位の両末端に水酸基およびホルミル基等価単位を持つことになり、例えば酸化することにより γ -butyrolactone (**92**) などの合成的に機能性の高い構造単位に変換できる^{8a, 36)}(Scheme 22)。



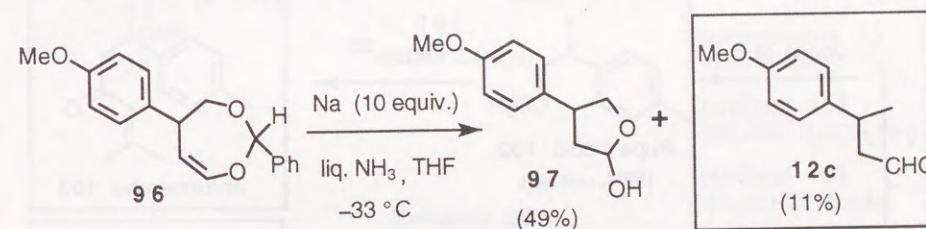
Scheme 22

そこでまず、benzaldehyde (**93**) との縮合により得られる既知³⁷⁾の 2-フェニル-4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**94**) に対する 4-メトキシフェニル (**95**) の Heck 反応を行った。DMF 中 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 存在下触媒量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と Ph_3P を用いて加熱すると付加体 (**96**) が約 10:1 のジアステレオマー混合物として 96% の収率で得られた。まず脱アセタール化するために 1.5 N H_2SO_4 を用いて室温で加水分解に付したが、ラクトール (**97**) は低収率であり複雑な混合物を与えたので別法を選択した(Scheme 23)。



Scheme 23

まず **96** がベンジリデンアセタールを有している点に着目し、還元的脱ベンジリデン化反応として一般的である Birch 還元¹²⁾反応、すなわち液体アンモニア中 10 当量のナトリウムと反応を行ったところ、予期した脱ベンジリデン化反応によるラクトール (**97**) の形成と、前例のないホモベンジル位-ホモアリル位の炭素-酸素結合が開裂したベンジル位にメチル基を有するアルデヒド (**12c**) が生成することを見出した (Scheme 24)。

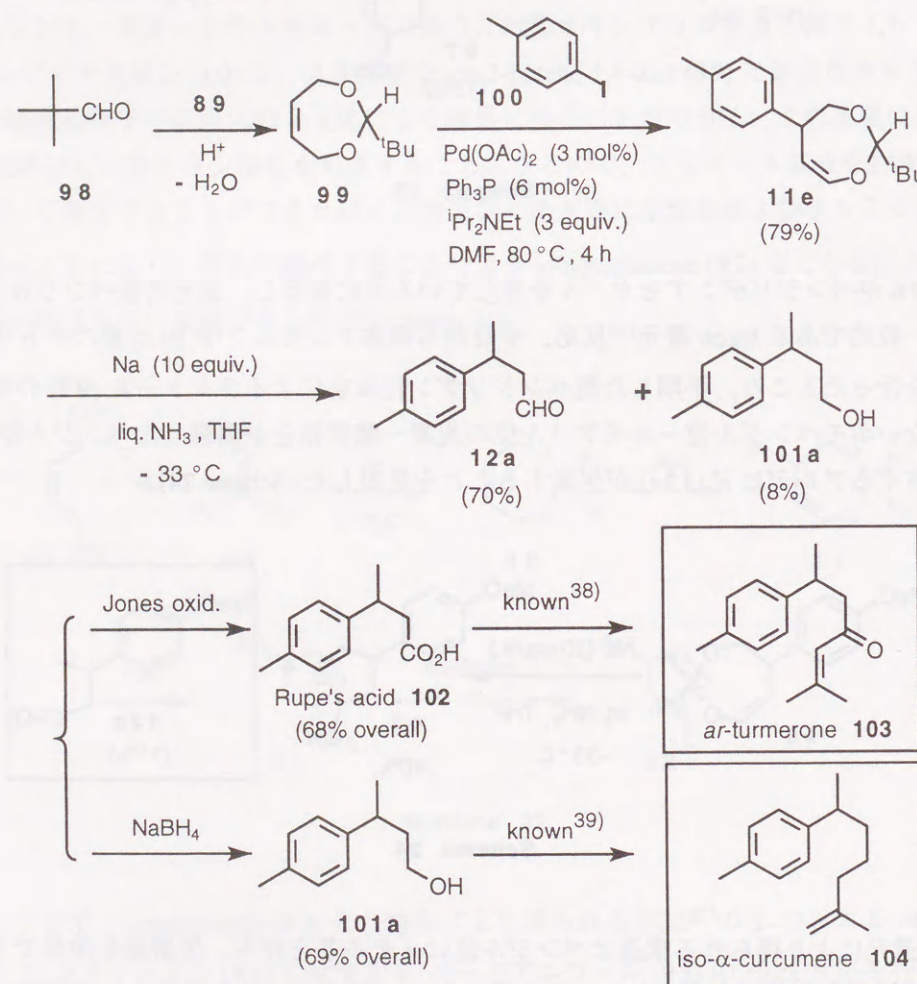


Scheme 24

Birch 還元により得られる構造はベンジル位にメチル基を持ち、炭素鎖を伸長できるアルデヒド部を有していることから、芳香環部を 4-メチルフェニル単位とし芳香族 bisabolane 型セスキテルペン類に共通の中間体を得ることを計画した。

まず、この還元的開裂反応のみを選択的にを行うことを目的として基質および反応条件について検討した。その結果は 2 節で詳しく述べることになるが、選択的な還元開裂を可能にする条件を見出し、芳香族 bisabolane 型セスキテルペン類の合成を行うことができた。

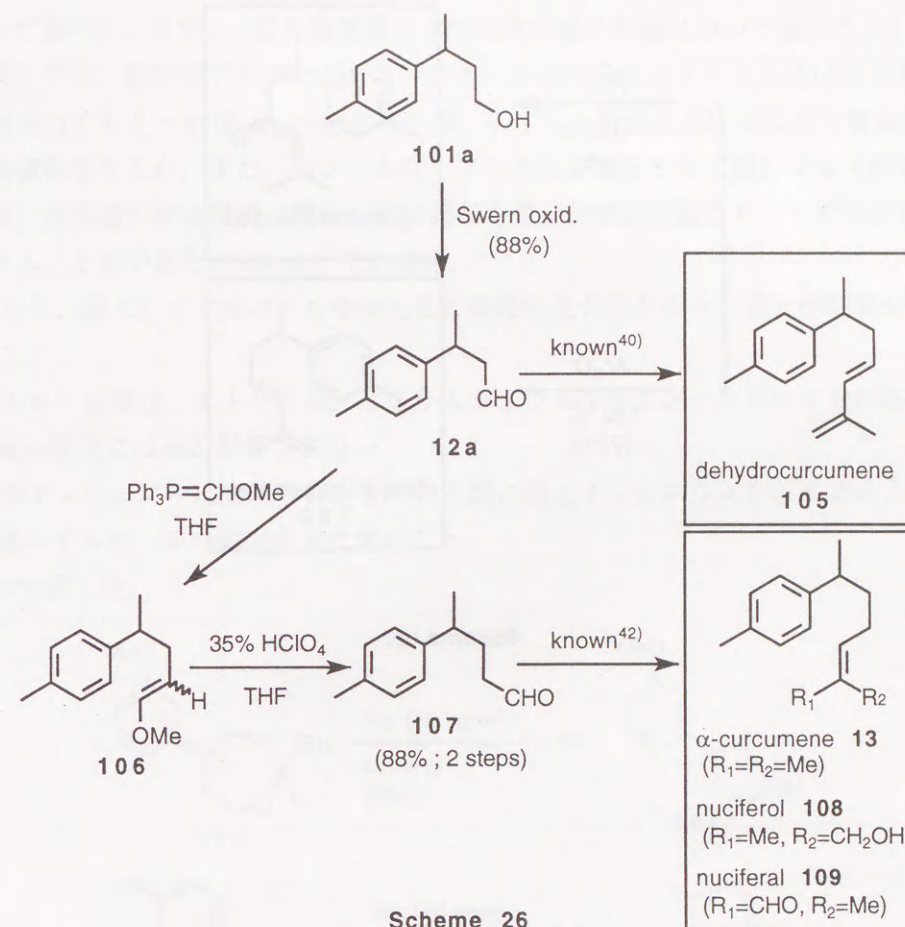
最も好適な基質として pivalaldehyde (**98**) より合成した既知の基質³⁷⁾ (**99**) を用い、先と同一の条件下に Heck 反応に付し 79% の収率で 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11e**) を得た。これを液体アンモニア中 10 当量の Na で処理するとアルデヒド (**12a**) とさらに還元されたアルコール (**101a**) の混合物が 80% の収率で得られた。この混合物を Jones 酸化に付し Rupe's acid³⁸⁾ として知られているカルボン酸 (**102**) に総収率 68% で導いた。本化合物は *ar*-turmerone (**103**) の合成中間体³⁸⁾ である。また、この混合物を還元することにより *iso*- α -curcumene (**104**) の中間体³⁹⁾ であるアルコール (**101a**) に総収率 69% で変換できた (Scheme 25)。



Scheme 25

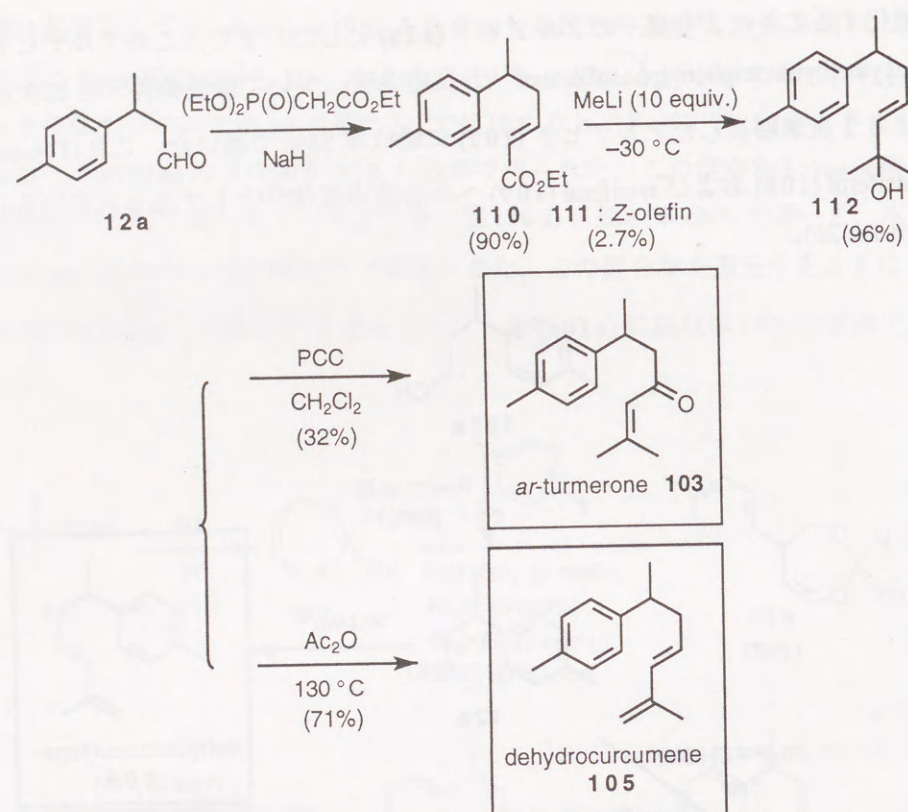
アルデヒド (**12a**) はそれ自体 dehydrocurcumene (**105**) の合成中間体⁴⁰⁾ であることから、先に得られたアルデヒド (**12a**) とアルコール (**101a**) を分離した後、アルコール (**101a**) を

Swern 酸化することにより単一のアルデヒド (**12a**) とした。また、このアルデヒド (**12a**) を methoxymethylenetriphenylphosphorane⁴¹⁾ と反応させ、ついで酸性条件下に加水分解することにより 1 炭素増炭したアルデヒド (**107**) に総収率 88% で導いた。これは α -curcumene (**13**), nuciferol (**108**) および nuciferal (**109**) への合成中間体⁴²⁾ として知られている化合物である (Scheme 26)。



Scheme 26

以上、アルデヒド (**12a**) を既に確立されている合成中間体に導き形式的に全ての芳香族 bisabolane 型セスキテルペン類の合成を達成できた。さらに、新ルートによる合成も行った。まず、アルデヒド (**12a**) を Horner-Emmons 反応によって不飽和エステル (**110**) とした後、メチルリチウムを反応させアリルアルコール (**112**) に導いた。**112** を PCC で酸化することにより *ar*-turmerone (**103**) を低収率ながら得ることができた。この際、酸化されずに開裂したアルデヒド (**12a**) も副生した。またアリルアルコール (**112**) を無水酢酸中 $130^\circ C$ で封管を用いて反応させると dehydrocurcumene (**105**) が 71% で得られ、これら 2 つのテルペンの新規合成を達成した¹³⁾ (Scheme 27)。



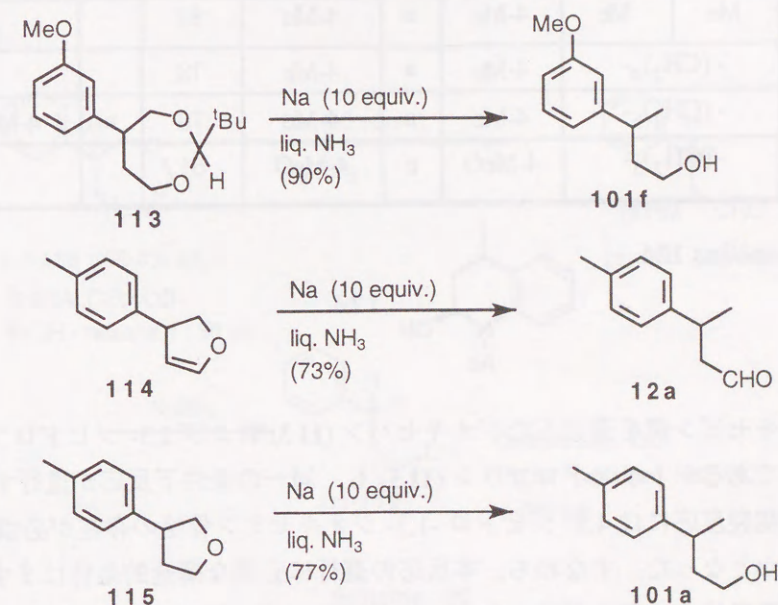
Scheme 27

第2節

5-アリール-4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンの Birch 還元反応の一般性と反応機構

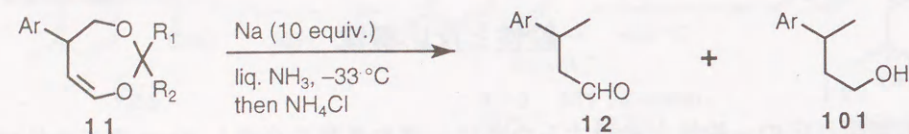
還元的開裂反応の一般性を検討するために一連の基質を合成し Birch 還元条件下の挙動について調べた。まず、2位の置換基と5位の置換基の影響について調べた。2位の置換基に関しては、脂肪族アルデヒドあるいはケトン由来のアセタールあるいはホルムアルデヒド由来のアセタール (Entry 1~4) であれば、いずれも容易に良好な収率で還元的に開裂した生成体を与えた。また、ベンジル位-アリール位である5位に関しては3級炭素であるならば、芳香環の置換様式に関わらず問題なく還元的開裂が起こり、一般性があることを確認することができた (Table 4)。その結果、

- (1) プロトン源としてアルコールを加えると複雑な混合物となり、還元的開裂が進行しないこと
 - (2) アルカリ金属は、ナトリウム、リチウムおよびカリウムどれを用いても反応が進行し金属の種類には殆ど影響されない
 - (3) 液体アンモニア中に金属が存在している間に塩化アンモニウムを加えるとさらに還元が進みアルコールの副生が増大すること
- などが判明した。



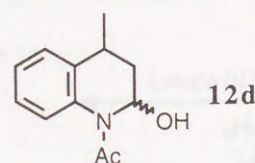
Scheme 28

Table 4. Birch Reduction of 5-Aryl-4,5-dihydro-1,3-dioxepins (**11**)



Entry	Substrate (11)				Product (12)			Product (101)		
		R1	R2	Ar		Ar	Yield (%)		Ar	Yield (%)
1	a	H	H	4-Me	a	4-Me	67	a	4-Me	6
2	b	H	H	H	b	H	49			
3	c	H	H	4-MeO	c	4-MeO	54			
4	d	H	H	2-NHAc	d	2-NHAc ⁱ⁾	49			
5	e	^t Bu	H	4-Me	a	4-Me	70	a	4-Me	8
6	f	^t Bu	H	4-MeO	c	4-MeO	66			
7	g	^t Bu	H	3-MeO	e	3-MeO	61			
8	h	^t Bu	H	2-MeO	f	2-MeO	82			
9	i	Me	Me	4-Me	a	4-Me	81			
10	j	-(CH ₂) ₄ -		4-Me	a	4-Me	78			
11	k	-(CH ₂) ₅ -		4-Me	a	4-Me	70	a	4-Me	8
12	l	-(CH ₂) ₅ -		4-MeO	c	4-MeO	61			

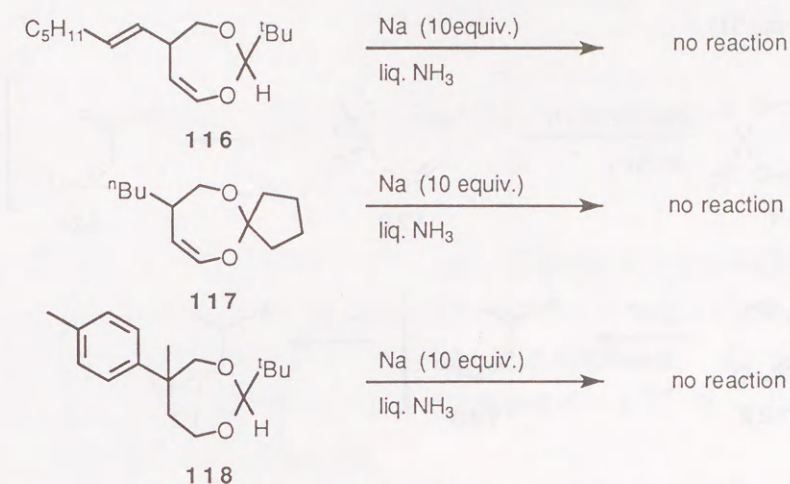
i) It was obtained as **12d**.



さらにジオキセピン環を還元したジオキセパン (**113**) および 2,3-ジヒドロフラン (**114**) とその飽和体であるテトラヒドロフラン (**115**) も、同一の条件下反応が進行することがわかり、還元的開裂反応には 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン骨格の存在が必須条件ではないことが明らかとなった。すなわち、本反応の進行に必須な構造的条件はまずホモベンジル位の炭素-酸素結合の存在だけであることが結論づけられた (Scheme 28)。

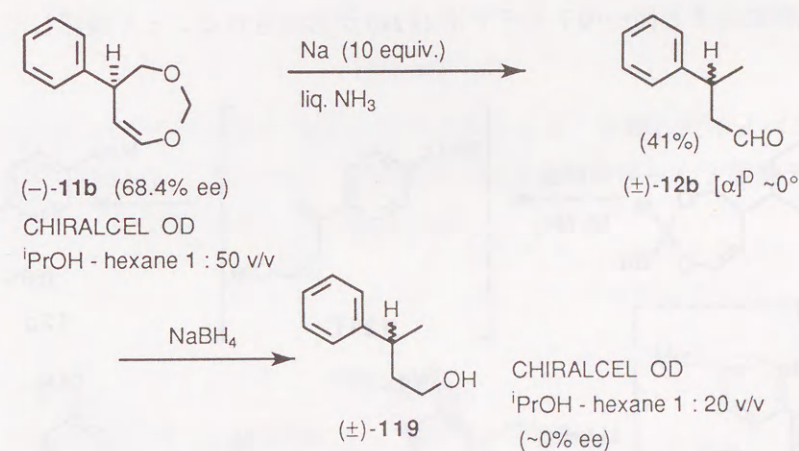
次に 5 位に芳香環以外の置換基を導入した基質について検討したところ、アルキルおよびアルケニル基 (**116**) および (**117**) の場合全く反応が進行しなかった。さらに、芳香環を

含む 4 級炭素を有する基質 (**118**) に関して適用した場合も原料回収に留まった。これらの事実は 5 位の 3 級中心に芳香環の存在が必須であることを示唆していた (Scheme 29)。



Scheme 29

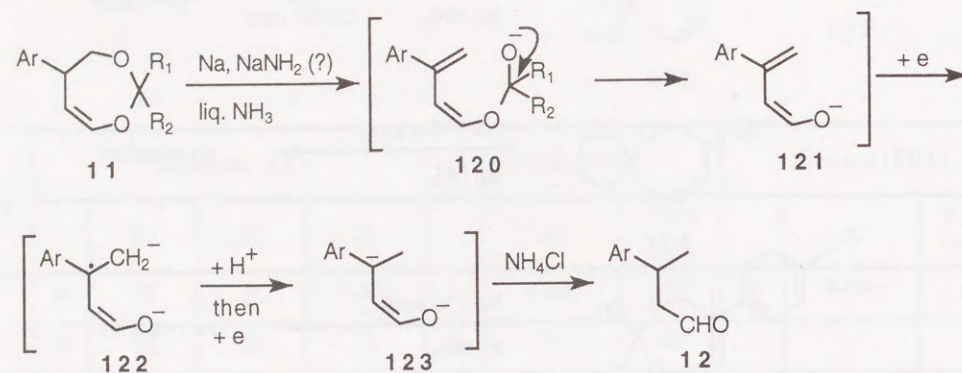
さらに、柴崎らの方法^{8b)}に従い光学活性基質 [(-)-**11b**] を合成し本反応を適用したところ、得られる還元的開裂生成体 (**12b**) は完全にラセミ化することが比旋光度の測定によりわかった。また、**12b** は還元しアルコール (**119**) に導き、HPLC (CHIRACEL OD) を用いて光学純度を測定し、0% ee であったことから完全にラセミ化していることが確認できた (Scheme 30)。



Scheme 30

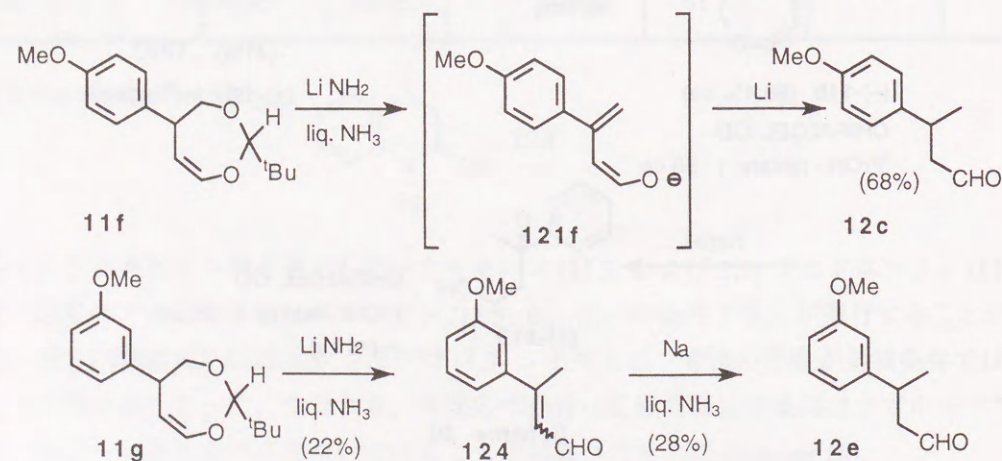
これらの事実は以下の反応機構を示唆しているものと思われる。まず条件下に副生するナトリウムアミド⁴³⁾がベンジル位のプロトンを引き抜きアセタール部が脱離しチレン

(121)を与え、これが共存するナトリウムにより還元されベンジル位メチル基を持つ安定なエノレート(123)となり、後処理によってプロトン化されてアルデヒド(12)が得られたと考えている。この間ベンジル位のキラリティーは失われるのでラセミ化が起こることになる(Scheme 31)。



Scheme 31

推定した反応機構を裏付けるためにジヒドロジオキセピン(11f)をまず液体アンモニア中リチウムアミドと反応させた。原料が消失したことを薄層クロマトグラフィーによって確認した後、ひき続いて同一容器中リチウムで処理したところ同アルデヒド(12c)を同程度の収率で得ることができた。この事実は還元在先立って脱離反応が起こっていることを示すものである。またリチウムアミドで処理後、そのまま単離すると低収率ではあるが脱離体が異性化した α,β -不飽和アルデヒド(124)がE/Z混合物として得られる。124をBirch還元条件に付すと同一のアルデヒド(12e)が形成されることも確認した(Scheme 32)。



Scheme 32

第4章

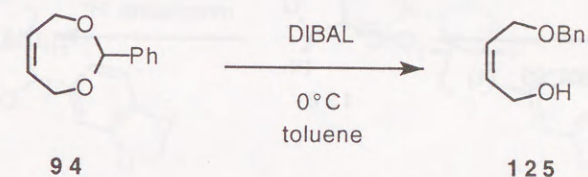
Heck 反応による 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンの形成と DIBAL 還元

第1節

Sesamin および Asarinin のラセミ合成

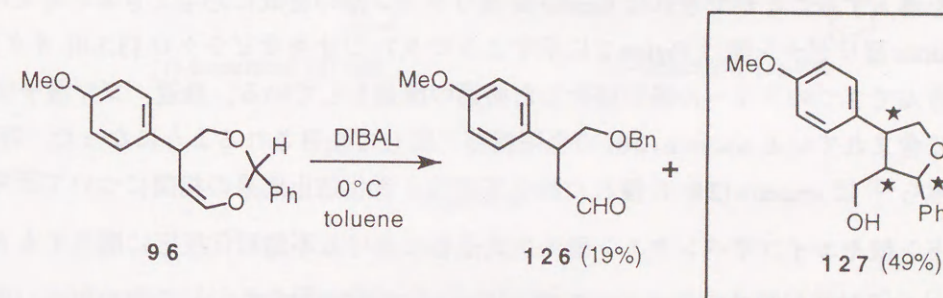
第3章で 4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン(10)に芳香環を導入する Heck 反応について述べた。ついで、得られた付加体(11)の非対称なベンジリデンデンアセタール部に着目し、位置選択的な還元開裂反応を期待して DIBAL 還元を適用した。ベンジリデンデンアセタール(94)に対する反応は高野ら^{15b)}によって報告されており、モノベンジルアルコール(125)を好収率で生成する(Scheme 33)。

Takano *et al.* : 1983



Scheme 33

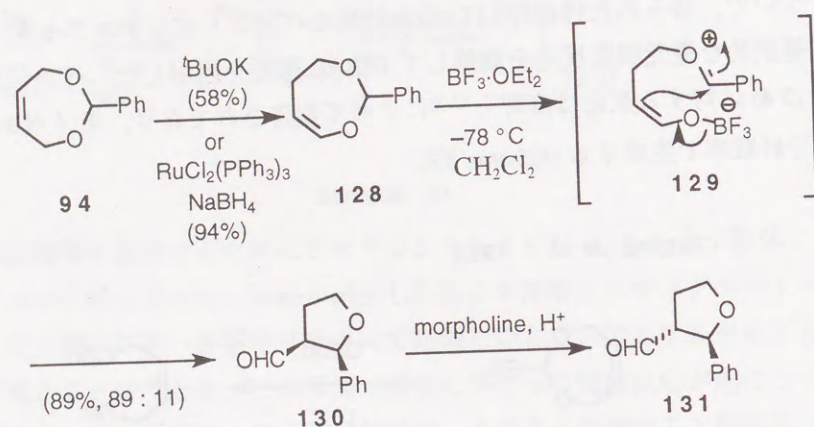
96を toluene 中 0℃で5当量の DIBAL と反応させると、予期したモノベンジルアルデヒド(126)は一部形成されたものの、主生成体は転位反応を伴った3置換テトラヒドロフルフリルアルコール(127)であった(Scheme 34)。



Scheme 34

この結果は Frauenrath ら¹⁶⁾の報告と比較することにより説明することができる。すなわち彼らは 4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**94**) のオレフィン部分を転位させて 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**128**) に変換し、この基質を酸触媒下処理することにより 2,3-*cis*-配置が優先するテトラヒドロフラン誘導体 (**130**) を得、さらに異性化反応により 2,3-*trans*-配置のテトラヒドロフラン誘導体 (**131**) に導かれることを見出している。この間酸触媒によって分子内オキソニウム-エノレートイオン種を形成し、続く分子内 Aldol 型反応⁴⁴⁾により転位成積体となると説明している (Scheme 35)。

Frauenrath et al. : 1980, 1987



Scheme 35

著者の実験では、還元在先立って DIBAL の持つ Lewis 酸性のため、同様の過程を経て生成した転位アルデヒドが、過剰の試薬により還元されアルコール (**127**) となったものと考えられる。この反応の結果 3 置換テトラヒドロフラン環を与えることになるので、この転位反応を立体制御下に行い、さらに Heck 反応によって多様な変換を可能にするアルケン単位を導入することができれば furofuran 型リグナン類の合成に応用できると考えた。

Furofuran 型リグナン類は Figure 2 に示すように 3,7-ジオキサビシクロ [3.3.0] オクタン環をはさんで 2 つのアリール基が結合した共通の構造をしている。最近、ゴマ種子中に多量に含まれている sesamin (**20**) の生理機能に関して注目されるようになった。特に京大の清水ら⁴⁵⁾は sesamin (**20**) の優れた酸化安定性と老化防止効果の相関について研究し、アラキドン酸やエイコサペンタエン酸の生成過程における不飽和化反応に関与する Δ^9 , Δ^{12} および Δ^6 不飽和化酵素には全く影響せず、 Δ^5 不飽和化酵素だけを非拮抗的に阻害することを明らかにし、プロスタグランジン類の生理作用に強く影響することを示唆してい

る。この作用は (+)-sesamin [(+)-**20**] > (+)-sesaminol [(+)-**132**] > (+)-asarinin [(+)-**22**] の順に強く、sesamolin [(+)-**133**] は菌による分解を受け易く不活性となることも明らかにしている。同様の阻害効果は漢方薬 [細辛] に含まれる (-)-asarinin [(-)-**22**] や (-)-sesamin [(-)-**20**] にも確認されており、furofuran 型リグナン類は疾病や老化に対する作用から、最近非常に注目されている化合物群である⁴⁶⁾。

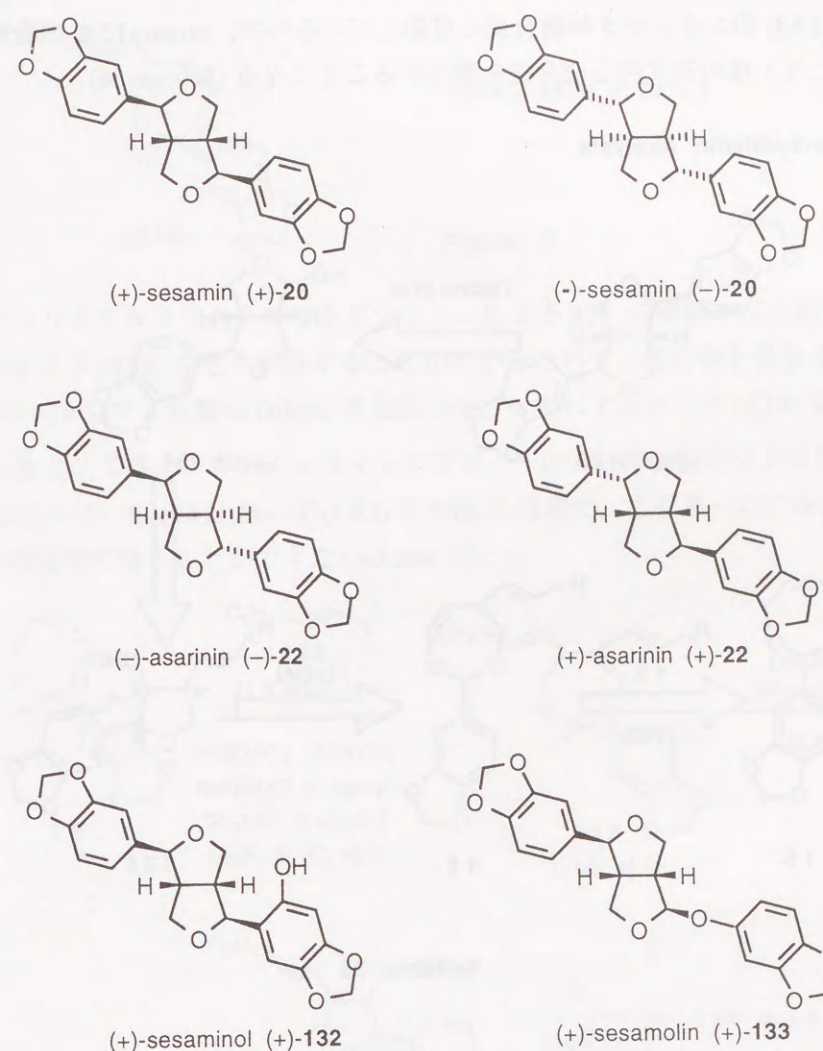
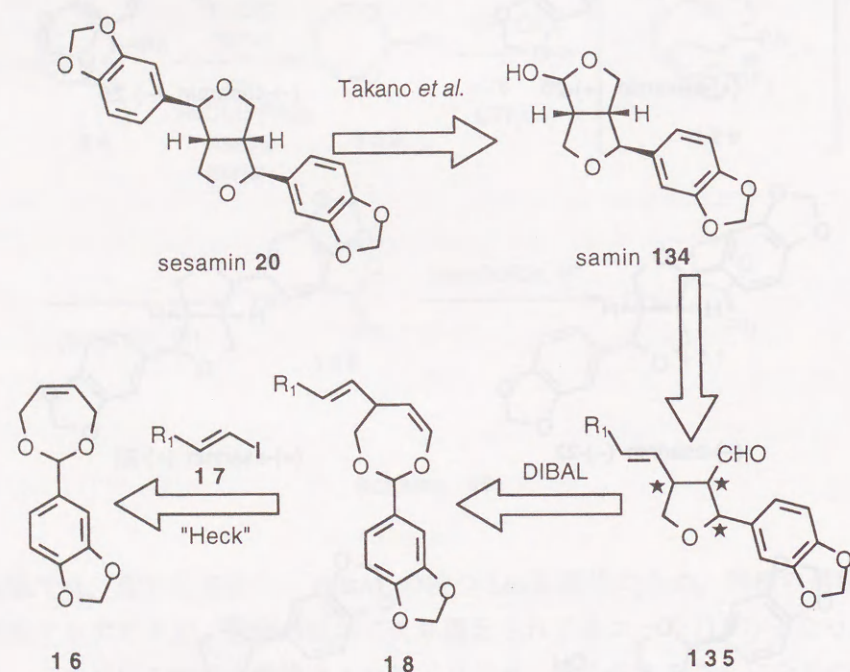


Figure 2

一方、合成化学的にはその研究例^{11, 47)}は少なく、sesamin (**20**) を例に挙げても分割を含まないキラル合成は 1 例⁴⁸⁾のみであり、asarinin (**22**) では選択的合成という点からはラセ

ミ合成すらされていない。これはビシクロ環への置換基の立体選択的導入の困難さによるものと考えられるので、既述の DIBAL による転位反応を立体制御下に行い得るならば、furofuran 型リグナン類の新規かつ効率的合成を確立し得ると考えた。共通の中間体となる samin (134) を目的物として選び、そのラクトール部をなすホルミル基に変換可能な単位を Heck 反応のハロゲン部基質として導入することを検討した。既に高野ら⁴⁸⁾はキラルな samin (134) を合成し、これを共通の中間体として acuminatolide (146), sesamin (20) および sesamolin (133) のエナンチオ制御合成に成功しているので、samin (134) の合成が達成できればこれら 3 種の形式的な全合成を意味することになる (Scheme 36)。

Retro-Synthetic Analysis



Scheme 36

容易に得られる 4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (16) と (*E*)-1-iodohept-1-ene⁴⁹⁾ (130) を DMF 中 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ と BnNEt_3Cl の存在下、触媒量の $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いて 70 °C で反応させ、ビニルオキシ単位を有する 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (137) を 12:1 のジアステレオマー混合物として得た。ここでの面選択性は 500 MHz ^1H -NMR の NOESY 実験より *trans*-配置体 (137a) が (137b) に比較して優先していることがわかった (Figure 3)。

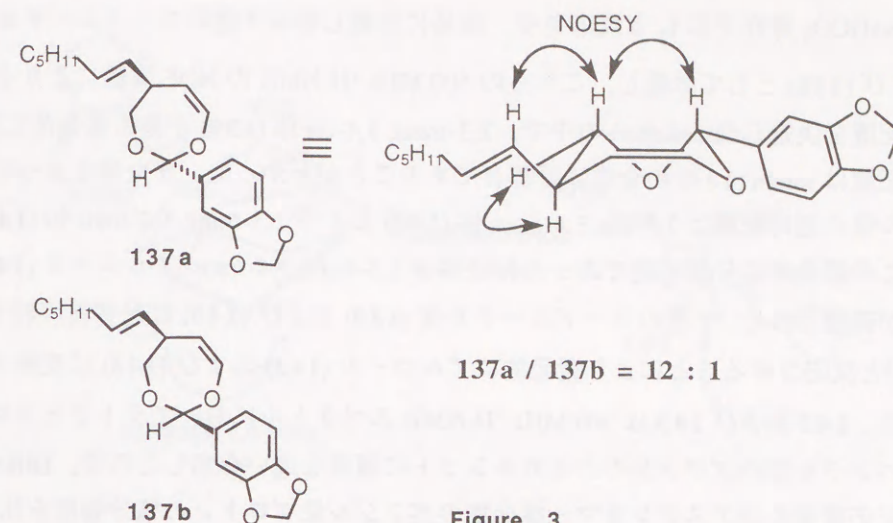
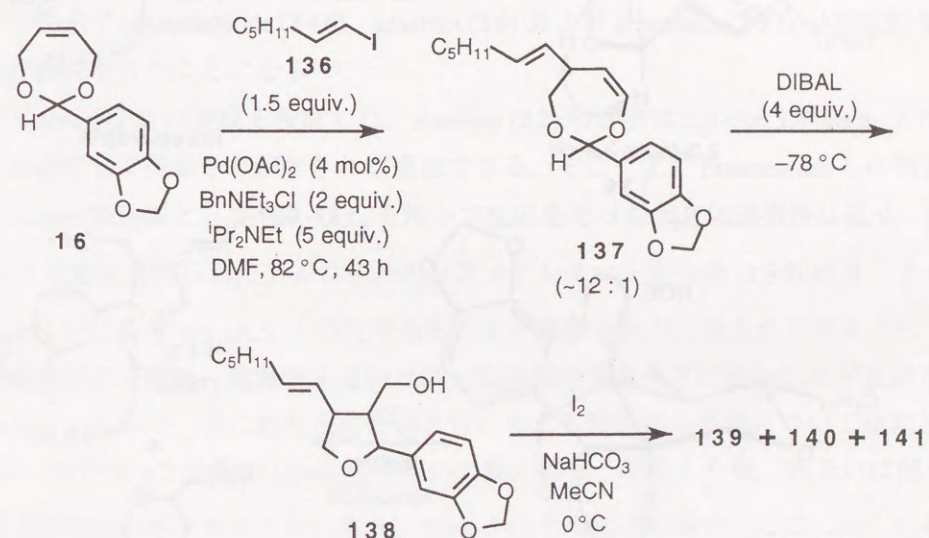


Figure 3

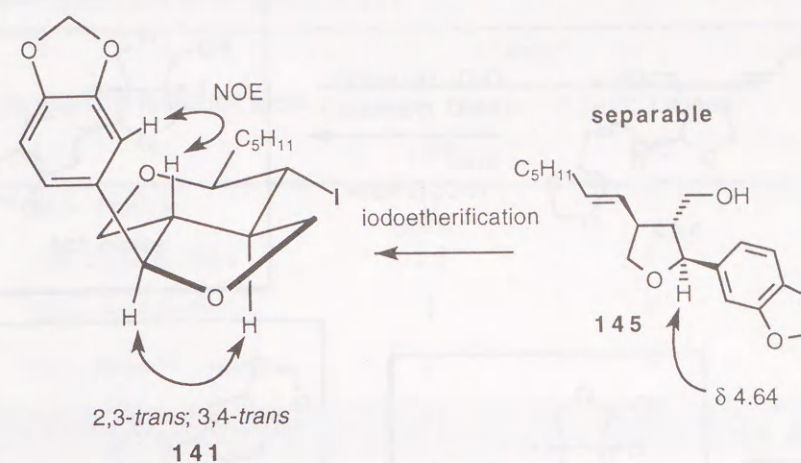
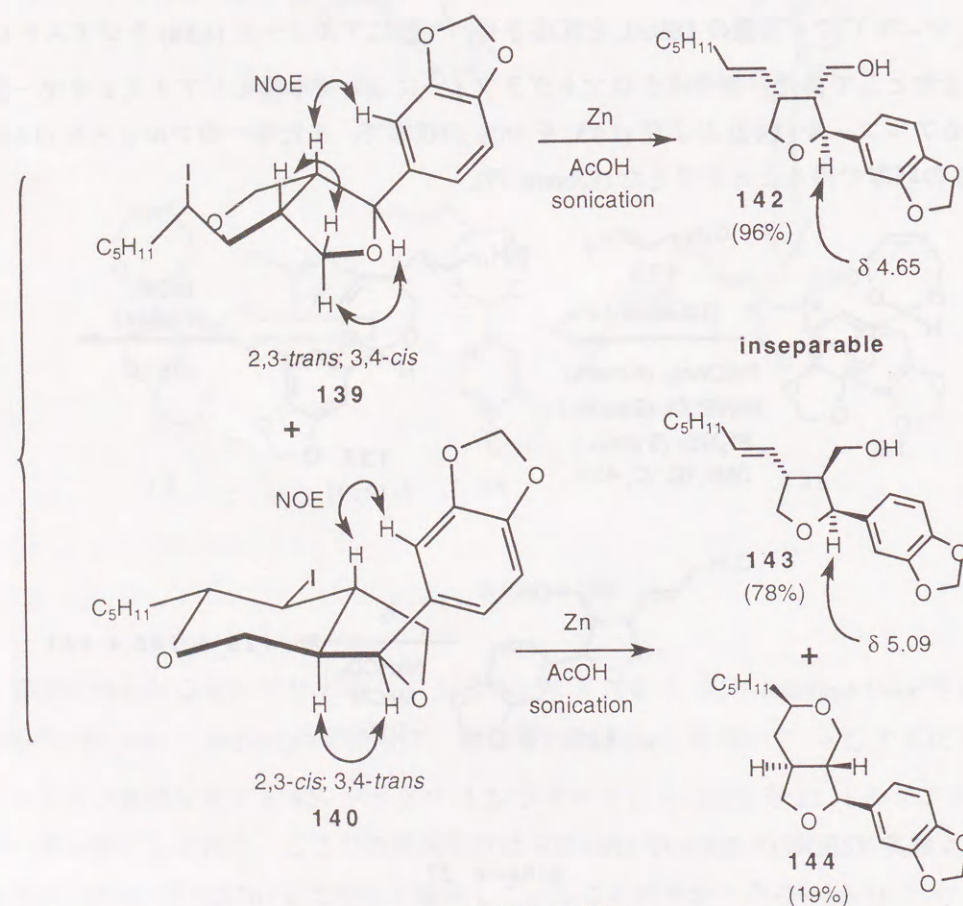
続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる 137 の精製中に大部分がアルデヒド (149) および (150) などに転位することがわかったので、混合物を精製することなく CH_2Cl_2 中 -78 °C で 4 当量の DIBAL を反応させ、一挙にアルコール (138) をジアステレオマー混合物として得た。カラムクロマトグラフィーによって 2 種のジアステレオマー混合物であるアルコール (142) および (143) を 56% の収率で、また単一のアルコール (145) を 2.9% の収率で得ることができた (Scheme 37)。



Scheme 37

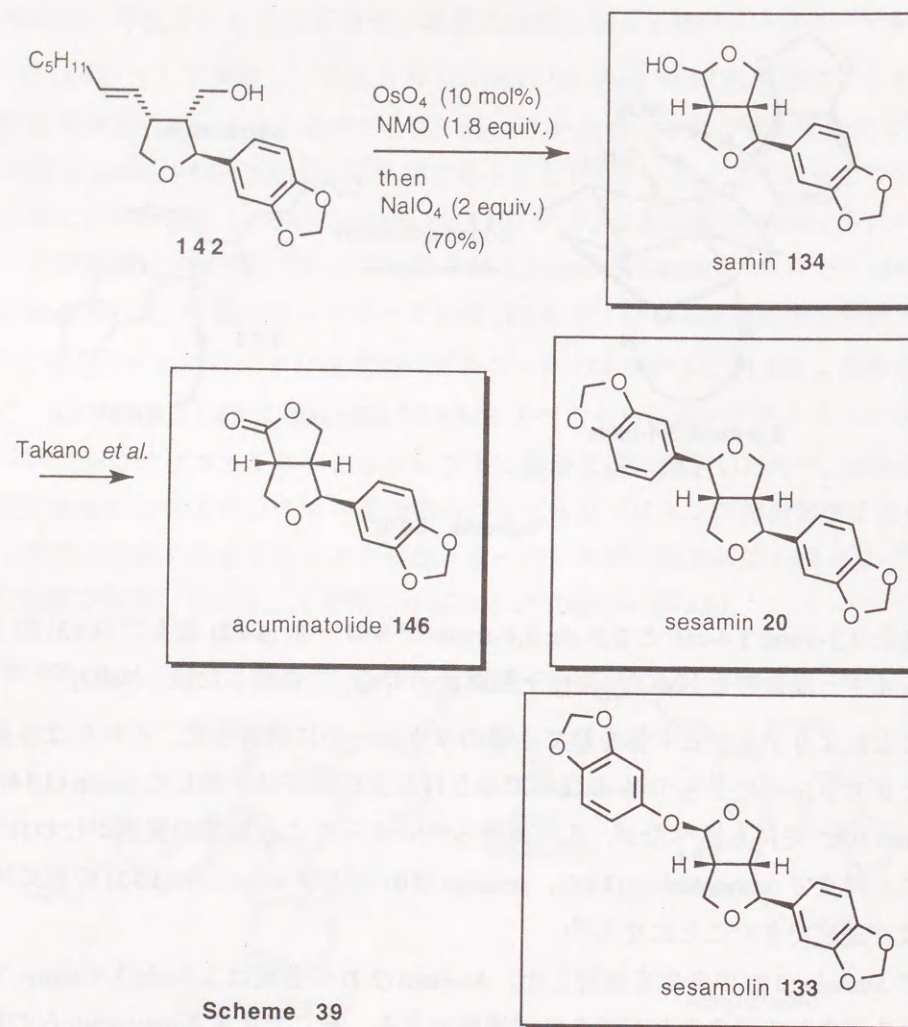
142, 143 および 145 の相対配置をこの段階では決定できなかったため、混合物のまま

MeCN 中 NaHCO_3 存在下に I_2 と反応させ、容易に分離し得る 3 種のヨードエーテル (**139**), (**140**) および (**141**) として単離し、これらの 500 MHz ^1H -NMR の NOE 実験によりそれぞれの相対配置を決定した。これらの中で、2,3-*trans*; 3,4-*cis* 体 (**139**) が最も優先的に得られ、その相対配置は samin (**134**) の合成に好都合であることがわかった。また残る 2 つのヨードエーテル体の相対配置は 2,3-*cis*; 3,4-*trans* 体 (**140**) および 2,3-*trans*; 3,4-*trans* 体 (**141**) であった。この際最初に分離可能であった転位体は 2,3-*trans*; 3,4-*trans*-アルコール (**145**) であることが確認された。2 種のヨードエーテル体 (**139**) および (**140**) は超音波照射下⁵⁰⁾に活性 $\text{Zn}^{51)}$ と反応させることにより還元的にアルコール (**142**) および (**143**) に変換することができた。**142** および **143** は 300 MHz ^1H -NMR スペクトルにおいてテトラヒドロフラン環上のベンジル位のプロトンのケミカルシフトに顕著な違いを示したので、DIBAL による転位反応直後のジアステレオマー混合物のベンジル位プロトンの積分強度を比較することにより両者の比率を決定することが可能となった。本例の場合には **142** および **143** が 10:1 の比率で形成していることが明らかになった (Scheme 38-a,b)。



得られた 2,3-*trans*; 3,4-*cis*- と 2,3-*cis*; 3,4-*trans*- アルコール (**142**) および (**143**) の 10:1 ジアステレオマー混合物を $\text{NMO}^{51)}$ 存在下触媒量の OsO_4 で処理した後、 $\text{NaIO}_4^{47d, 48)}$ と反応させることによりアルデヒド体を経て 2 種のラクトールに誘導した。これらは容易に分離することができ、このうち 70% の収率で得られた主成績体は予期した samin (**134**) であった (Scheme 39)。先にも述べたが、既に高野ら⁴⁸⁾によってこれ以降の変換が行われているので、この時点で acuminatolide (**146**)、sesamin (**20**) および sesamol (**133**) の形式的なラセミ全合成が達成できたことになる¹⁷⁾。

ついで asarinin (**22**) の合成を検討した。Asarinin (**22**) の合成は 2,3-*cis*; 3,4-*trans*- アルコール (**143**) を優先して得ることができれば達成できる。そこでまず Furaenrath らの報告¹⁶⁾に従い、Lewis 酸触媒として $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いて反応を行ったが立体選択性は低く、続く NaBH_4 による還元後得られたアルコールのジアステレオマー混合物 (**138**) はヨードエーテル化することにより 4.6:6.5:1 の比であることが確認された。得られたアルデヒド混合物の異性化反応を酸性、塩基性あるいは酸-塩基混合系条件下に検討したが良好な結果は得られなかったため、次に転位反応の選択性に与える酸触媒の影響について検討した。 CH_2Cl_2 中 -78°C で 1.2 当量の Lewis 酸を用いて反応させ、単離した後、あるいは同一容器中、還元剤を用いてアルコールに導き、Table 5 に示す結果を得た。ここに示した収率は Heck 反応、酸触媒による転位反応および還元の 3 段階の総収率を示しており、選択性の比率についてはアルコール (**142**) および (**143**) の 300 MHz ^1H -NMR スペクトルにおけるベンジル位プロトンの積分強度の比較により算出した。



また副成体である 2,3-*trans*; 3,4-*trans* 体 (**145**) が 2,3-*trans*; 3,4-*cis* 体 (**142**) および 2,3-*cis*; 3,4-*trans* 体 (**143**) の混合物に対しておよそ 12:1 の比率で生成しており、既述した Heck 反応の際の面選択性の比率と等しいことから、面選択性がそのまま転位反応の成体体に反映していると結論した。ここで 2,3-*trans*; 3,4-*trans* 体 (**145**) は容易に分離できるので Table には分離後の収率を記載している。

多座配位可能な Lewis 酸は DIBAL と同様に 2,3-*trans*; 3,4-*cis* 体 (**142**) を与え、一重配位の Lewis 酸は選択性が逆転し 2,3-*cis*; 3,4-*trans* 体 (**143**) を優先して与える傾向があることがわかった。中でも注目すべきは $(i\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ を用いた場合に 2,3-*trans*; 3,4-*cis* 体 (**142**) を 30:1 の選択性で与え、TBSOTf を用いた場合には選択性が完全に逆転し 2,3-*cis*; 3,4-*trans* 体 (**143**) を 1:25 の選択性で与える事実である。

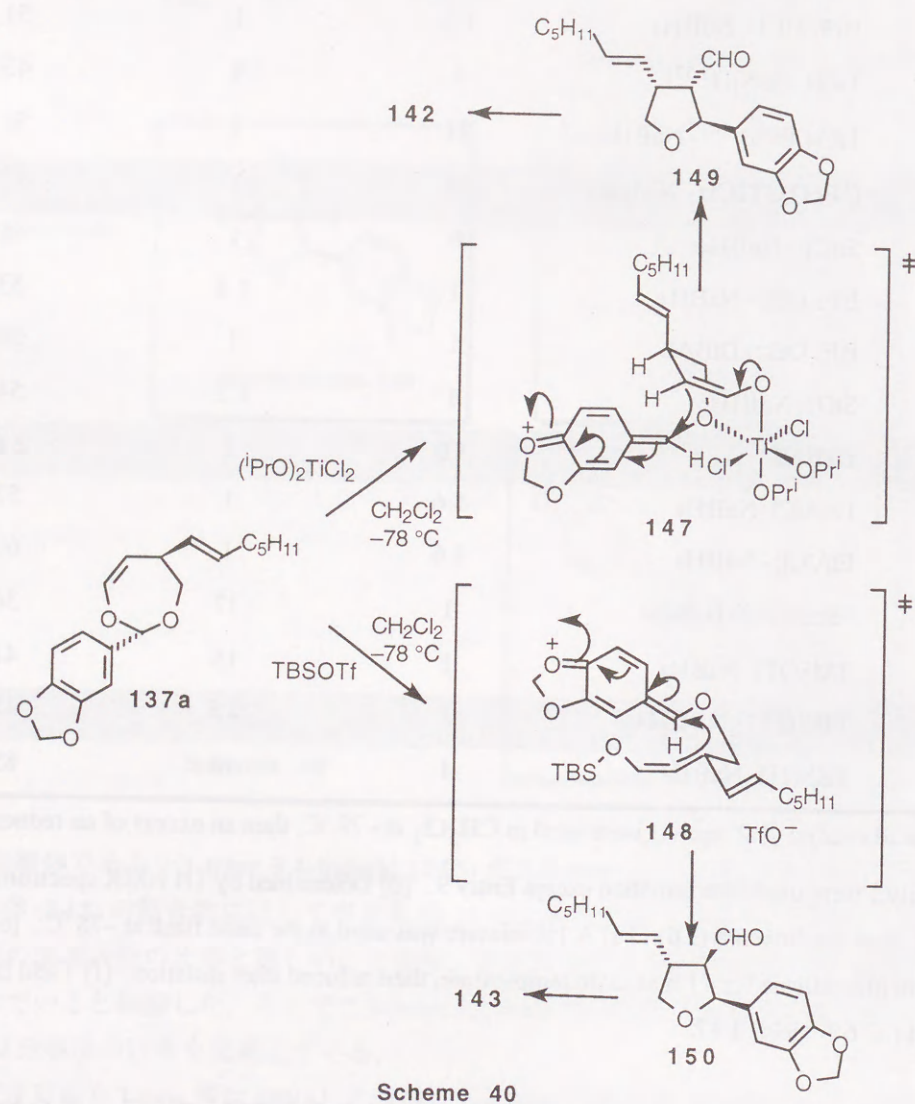
Table 5. Acid Catalyzed Rearrangement of **137**

Entry	Acid catalyst ^a -Reducing agent	Ratio ^b		Total Yield ^c
		2,3- <i>trans</i> ; 3,4- <i>cis</i> 142	2,3- <i>cis</i> ; 3,4- <i>trans</i> 143	
1	TiCl ₄ -NaBH ₄	0	0	decomp.
2	10% TiCl ₄ -NaBH ₄	1.3	1	51
3	TiCl ₄ -Et ₃ SiH ^{d,53)}	1	4	43
4	TiCl ₄ PPh ₃ ⁵⁴⁾ -NaBH ₄	21	1	51
5	(ⁱPrO)₂TiCl₂-NaBH₄	30	1	53
6	SnCl ₄ -NaBH ₄	6	1	43
7	BF ₃ OEt ₂ -NaBH ₄	1	1.4	53
8	BF ₃ OEt ₂ -DIBAL	1	1	54
9	SiO ₂ -NaBH ₄ ^e	1	1.1	54
10	DIBAL	10	1	56
11	Et ₂ AlCl-NaBH ₄	4.6	1	57
12	EtAlCl ₂ -NaBH ₄	4.6	1	60
13	ⁿ Bu ₂ BOTf-NaBH ₄	1	17	34
14	TMSOTf-NaBH ₄	1	15	41
15	TBSOTf-NaBH₄	1	25	45
16	TBSOTf-NaBH ₄	1	13	85 ^f

[a] An acid catalyst (1.2 equiv.) were used in CH₂Cl₂ at -78 °C, then an excess of an reducing agent (~5 equiv.) were used after isolation except Entry 9. [b] Determined by ¹H NMR spectrum. [c] Overall from the dioxepin (**16**). [d] A 1:4 mixture was used in the same flask at -78 °C. [e] Stirred in 1,2-dichloroethane for 11 h at room temperature, then reduced after isolation. [f] Yield from the isolated (37.6% yield) **137**.

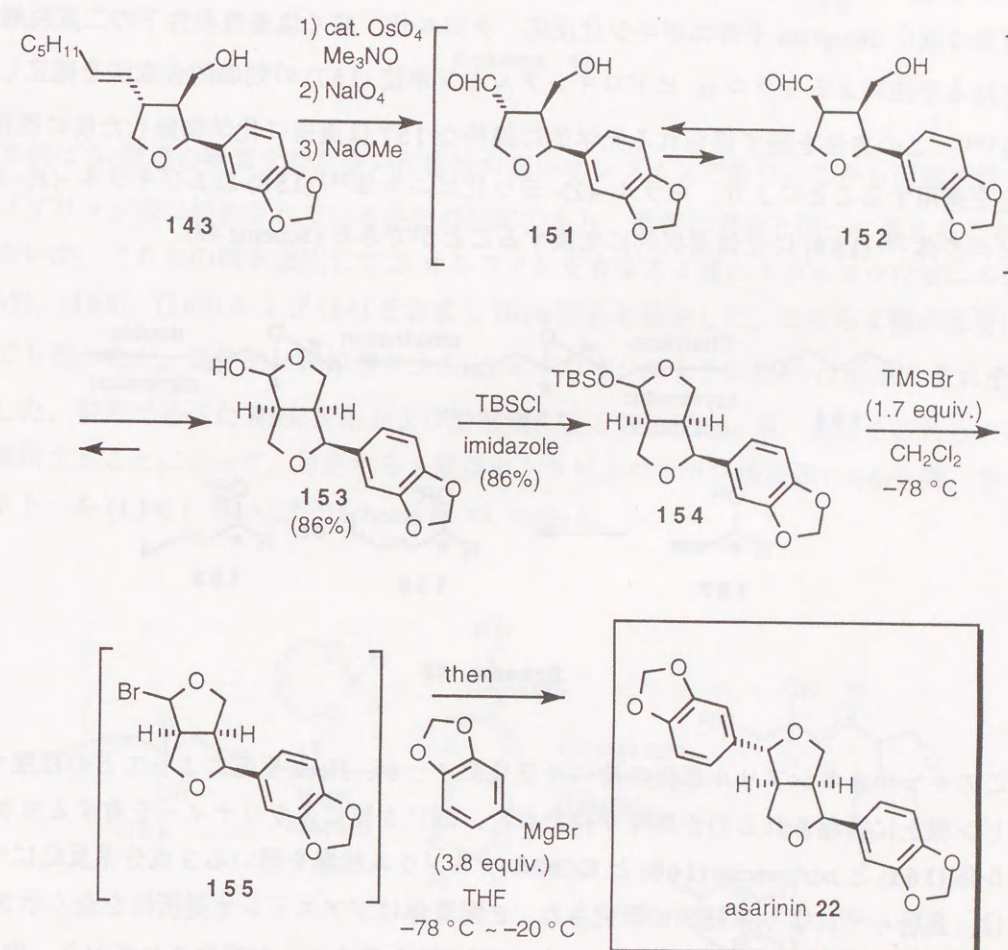
これらの結果は Scheme 40 に示した機構に基づくものと推定している。すなわち、多座配位性の $(i\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ の場合、**137a** は形成するエノレートと分子内の酸素原子の 2 箇所 に配位を受けた遷移状態を経て 2,3-*trans*; 3,4-*cis*-アルデヒド (**149**) を優先して与えるので、続く還元により **142** に導かれ、一方、単座配位の TBSOTf の場合、エノレートのみの配位により A^{1,3}-strain⁵⁵⁾ が最小になる系に固定された後に環化付加するために 2,3-*cis*; 3,4-*trans*-アルデヒド (**150**) を優先して与えるので、還元後 **143** に誘導されたものと推測して

いる。また 2,3-*trans*; 3,4-*trans* 体 (**145**) が生成している事実から, Heck 反応の際に導入される配置を保持して反応が進行していると推測されるので, Heck 反応の副成績体である *cis* 配置体 (**137b**) は酸触媒存在下, まず 2,4-*cis* 配置のテトラヒドロフラン環を形成するように転位し, この間 3 位のアルデヒド部はどちらの条件においても熱力学的に最も安定な 2,3-*trans*; 3,4-*trans* 配置に異性化するために **145** に導かれたと考えている。



TBSOTf を用いることにより 2,3-*cis*; 3,4-*trans* 体 (**143**) が優先して得られることが確認されたので, このジアステレオマー混合物を用いて asarinin (**22**) の合成を検討した. Samin (**134**) の場合と同様にオレフィン部を酸化的開裂したところ, *trans* 配置を反映し環化していないアルデヒド (**151**) が得られた. 次いで, **151** を MeOH 中 NaOMe と反応させることにより熱力学的により不安定な 3,4-*cis* 配置体 (**152**) へ異性化させ, これをラクトール

として捕捉し **153** を 86% の収率で得ることができた. 続く asarinin (**22**) への変換は予想外に困難であった. まず高野ら⁴⁸⁾の sesamin (**20**) 合成の手法に従い Grignard 試薬を反応させた後酸で処理したが, asarinin (**22**) の生成は確認されたものの極めて低収率であり sesamin (**20**) を含む分離困難な副生物を生成した. そこで新開ら⁵⁶⁾によって報告されている手法を用い, ラクトール (**153**) をシリルエーテル (**154**) として単離した後に TMSBr で処理することによりブロム化し, 形成する **155** に同一容器中 Grignard 試薬を加えることによりアリール基を立体特異的に導入することに成功し asarinin⁵⁷⁾ (**22**) を得, 最初の立体選択的合成法を確立した¹⁸⁾ (Scheme 41).



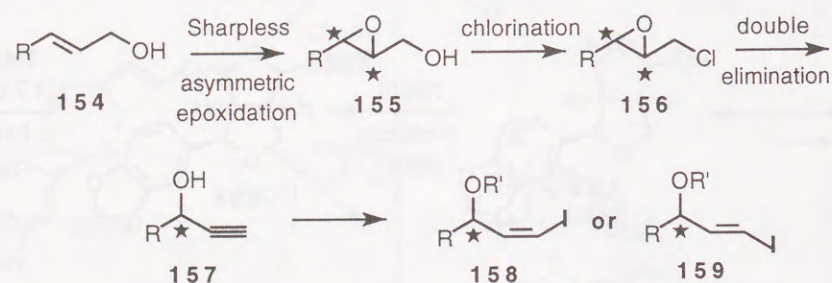
Scheme 41

第 2 節

Sesamin および Asarinin のキラル合成

Sesamin (20) および asarinin (22) のラセミ合成に成功したので、さらに効率的な合成法とするために、この間見出した知見に基づいてキラル合成を検討した。まずキラルな配位子を用いた触媒的不斉 Heck 反応を試みたが、望む不斉導入を実現することはできなかった。そこで、キラリティーを持つヨードアルケン単位とのジアステレオ選択的な Heck 反応によって、ジヒドロジオキセピン環上へのキラリティーの導入を検討した。

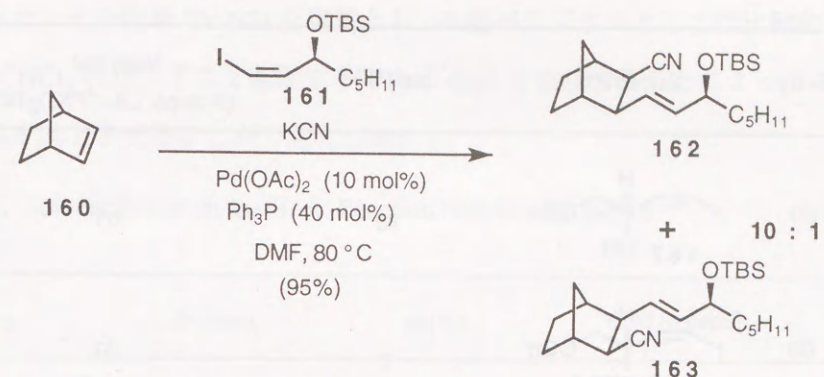
著者は既に Sharpless 不斉エポキシ化反応、クロル化、続く塩基性条件下の二重脱離反応を経る手法によるキラル α -ヒドロキシアルキン単位 (157) の効率的合成法を確立している^{19a)}。この方法を経て得られる光学的に純粋な 157 は適当に化学修飾した後に既存の反応を適用することにより、キラル $-(Z)-$ ヨウ化ビニル体⁵⁸⁾ (158) およびキラル $-(E)-$ ヨウ化ビニル体⁵⁹⁾ (159) に立体選択的に変換することができる (Scheme 42)。



Scheme 42

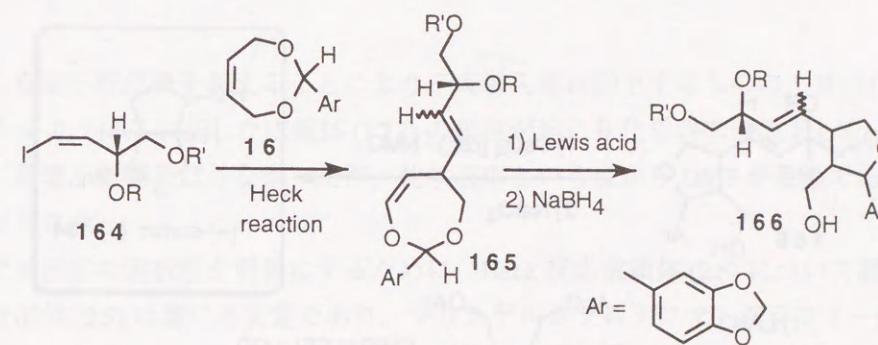
このキラルオキシアルキン単位の持つキラリティーが、Heck 反応によってどの程度オキセピン環上に誘起されるのか興味を持たれた。既に 3 位にキラリティーを有するヨウ化ビニル体 (161) と norbornene (160) と KCN のパラジウム触媒を用いる 3 成分系反応については、鳥居ら⁶⁰⁾により系統的に研究され、 E 配置体はジアステレオ選択性を全く示さず、 Z 配置体 (161) のみが 10:1 のジアステレオ選択性を示すことが報告されており、中間体パラジウム錯体における酸素原子とパラジウム間のキレーションの存在がキラリティー誘起に極めて重要であることを示唆していた (Scheme 43)。

Torii et al.; 1992



Scheme 43

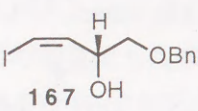
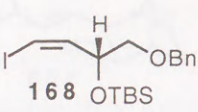
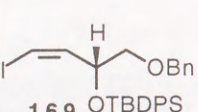
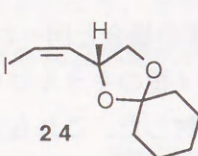
本例は β -脱離の要素を持たない反応性の高いオレフィンであり、しかも面選択性もメタノブリッジ側に制約されている系での反応であり、著者の場合と同一に考えることはできないが、これらの例を参照して Z -オレフィンを有する 4 種のキラルヨウ化ビニル体 (167), (168), (169) および (24) を合成し Heck 反応を検討した。これら 4 種の基質は総論でも述べたが、光学的に純粋なキラル α -ヒドロキシアセチレン¹⁹⁾ (23) からそれぞれ合成した。前節で述べた Heck 反応および酸触媒による転位反応と同一条件をこれらの基質に適用することによって、対応する 3 置換テトラヒドロフラン誘導体 (166) を得、さらにラクツール (134) に導いた⁶¹⁾ (Scheme 44, Table 6)。



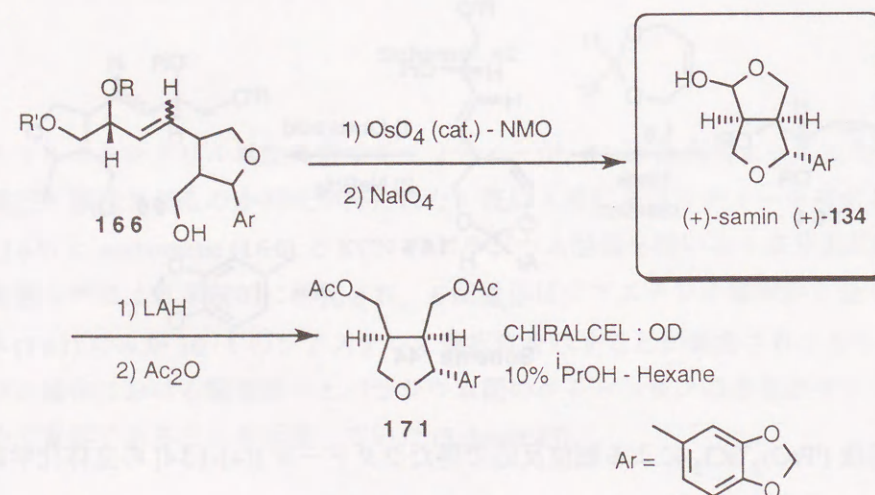
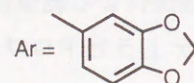
Scheme 44

Heck 反応後 $(i\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ による転位反応で得たラクツール [(+)-134] の立体化学は、2,3-*trans*; 3,4-*cis* 配置であったが、光学純度はさらにジアセテート (171) に導き HPLC を用いて算出し、いずれも低い不斉導入であることがわかった。

Table 6. The Effects of Iodoalkene Chiral Buildingblocks

Entry	Substrate	ee (%)	Yield (%) (3 steps; LA=(ⁱ PrO) ₂ TiCl ₂)
(1)		10	61
(2)		7	62
(3)		26	65
(4)		30	59

All reactions were carried out using Pd(OAc)₂ (5 mol %), ⁱPr₂NEt (2 equiv.) and BnNEt₃Cl (1 equiv.) in DMF at 83 °C.



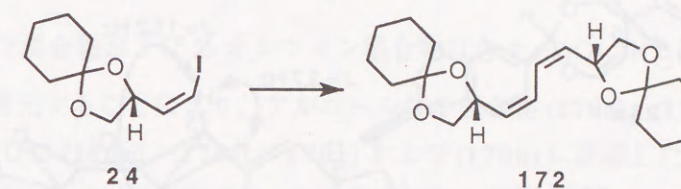
Scheme 45

そこで比較的良好な結果を与えた環状キラル素子 (**24**) を用いてさらにキラリティー導入の改善をはかった。その結果 ⁱPr₂NEt を塩基とし、0 価パラジウムとしては比較的安定である Pd₂(dba)₃·CHCl₃ の存在下に 2 座配位子である dppf を添加することによって 46% ee までに光学収率を向上させることができた (Table 7)。

Table 7. Solvent Effect on the Heck Reaction between **24** and **16**

Entry	Solvent	ee(%)	Yield (3steps)
1	DMF	44	48
2	THF	46	30
3	toluene	42	33

All reaction were carried out using Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (3 mol %), dppf (6 mol %) and ⁱPr₂NEt (2 equiv.) at 65 °C.



しかしながら配位子を加えることにより不斉導入率は向上するものの、ヨウ化ビニル体 (**24**) がホモカップリングした成績体 (**172**) の副生が起こり化学収率が低下した。溶媒は不斉導入に顕著な影響及ぼさなかったが、化学収率という点から DMF が最適であることが結論づけられた。

ついで本反応の選択性を明確にするために、Heck 反応成績体 (**25**) について詳細に検討した。付加体 (**25**) は酸に不安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製の際に大部分は転位したが、一部の *E*-オレフィンを含む付加体 (**25a**) および (**25b**) の混合物と *Z*-オレフィンを含む付加体 (**25c**) および (**25d**) の混合物を分離することができた。これらの立体配置はデカップリング実験とオレフィン上プロトンのカップリング定数、500 MHz ¹H-¹H-COSY スペクトルおよび NOE 実験により、Figure 4-a,b に示すように結論づけた。ベンジル位メチンプロトンと NOE が観測されたプロトン (オキセピン環上 C4 位) は隣接するメチンプロトン (オキセピン環上 C5 位) と 11 Hz のカップリング定数

を持ち、擬ジアキシャル配置をとっていることを示し、*E*-オレフィン体 (25a) および (25b), ならびに *Z*-オレフィン体 (25c) および (25d) のどちらにおいても、オキセピン環上2つの置換基が *trans*-配置であると考えられる。このことはジヒドロオキセピン環 (16) への反応が面選択的に2位芳香環とは逆側から起こっていることを意味しており、*Z*-配置をとるキラル素子部とジオキセピン環との間の干渉によるものと考えている。興味ある事実は Table 7, Entry 1 の条件下に形成する主付加体が反転した *E*-オレフィンを持ち、9:2 のジアステロ選択性で形成され、一方、*Z*-オレフィン部を保持した副付加体 (25c) および (25d) は非選択的に形成されていることである。25c および 25d それぞれの構造に対して 500 MHz ^1H -NMR のスペクトルデータを帰属することはできなかった。*E*-オレフィン混合物 (25a) および (25b) と *Z*-オレフィン混合物 (25c) および (25d) はジオキセピン環上の5位のアリル位メチンプロトンの化学シフトに顕著な差を示し、Heck 反応直後のジアステロオマー混合物の積分強度より、*E*-オレフィン混合物と *Z*-オレフィン混合物が 11:4 で得られていることがわかった。また成績体混合物全体から見たジアステロ選択性はおよそ 3:1 であることが結論づけられた。

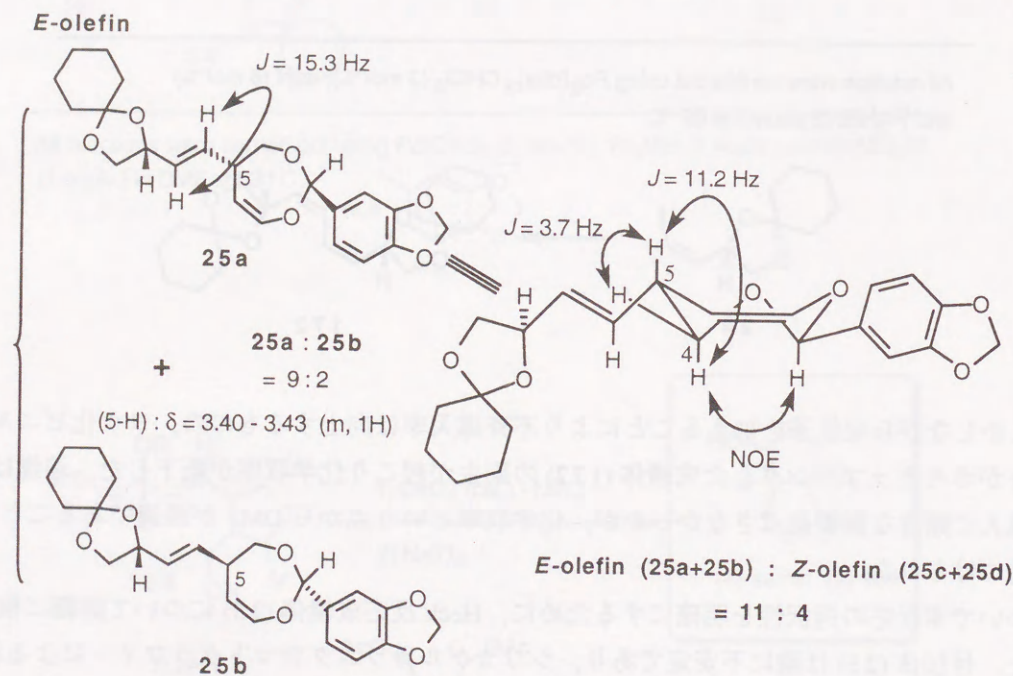


Figure 4-a

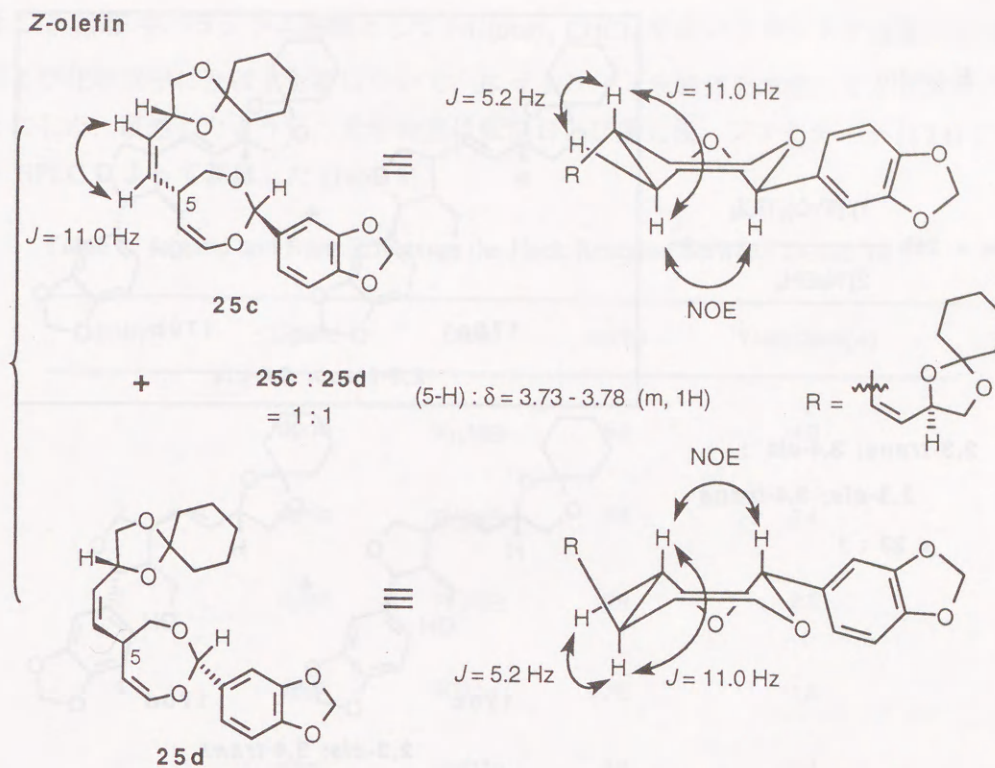
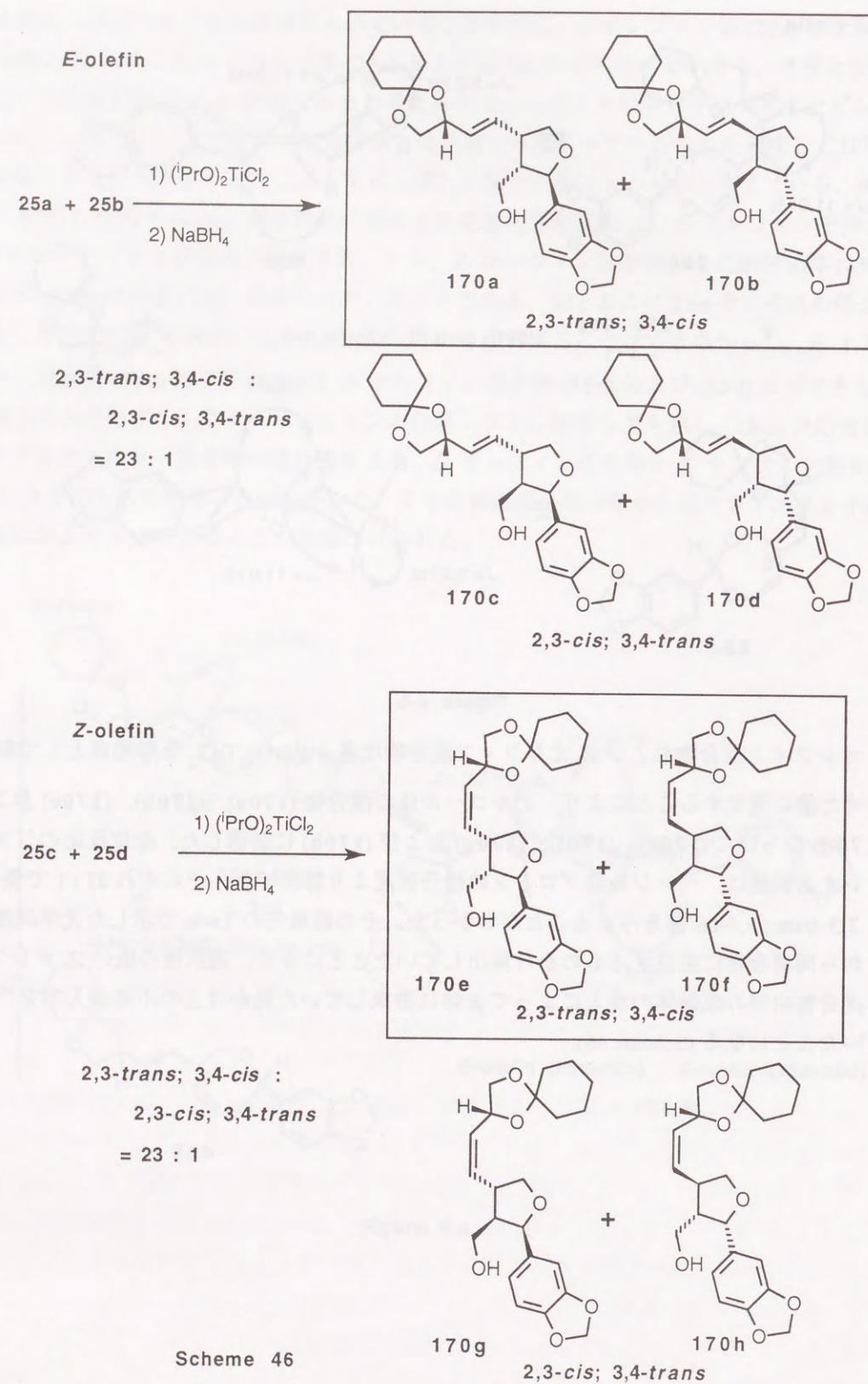


Figure 4-b

E-オレフィン混合物および *Z*-オレフィン混合物は各々 $(i\text{PrO})_2\text{TiCl}_2$ を酸触媒として転位させた後に還元することにより、アルコール体の混合物 (170a), (170b), (170c) および (170d) ならびに (170e), (170f), (170g) および (170h) に誘導した。転位反応のジアステロ選択性は、ベンジル位プロトンの積分強度より算出でき、それぞれ 23:1 で優先的に 2,3-*trans*; 3,4-*cis* 体を与えることがわかった。その結果先の Table で示した光学純度はこれら両混合物に由来するものから算出していたことになり、選択性の低い *Z*-オレフィン混合物由来の成績体の混入によって *E* 体由来していた見かけ上の不斉導入率を下げていたことになる (Scheme 46)。



そこで DMF 中パラジウム触媒として $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ を用いリガンドと塩基が光学収率および化学収率に及ぼす影響について、*E*-オレフィン成績体を単離してから決定することにした。既述したように、光学純度は転位および還元後、ジアセテート (171) としてから HPLC によって算出した (Table 8)。

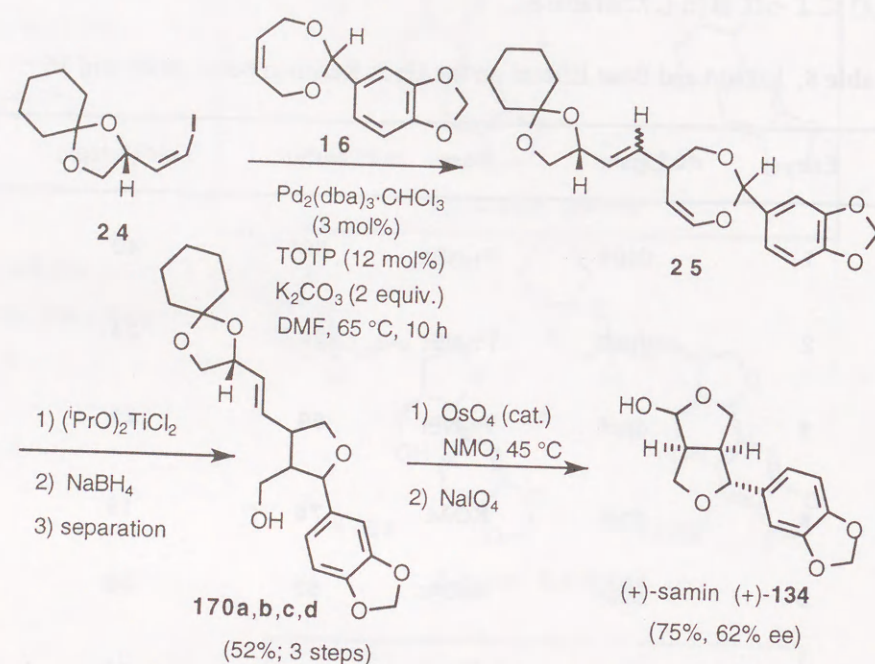
Table 8. Ligand and Base Effects on the Heck Reaction between 24 and 16

Entry	Ligand	Base	ee(%)	Yield (3steps)
1	dppe	$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	55	40
2	dppb	$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	56	24
3	dppf	$i\text{Pr}_2\text{NEt}$	69	21
4	dppf	KOAc	76	16
5	dppf	NaOAc	62	32
6	dppf	K_2CO_3	57	28
7	TOTP	K_2CO_3	62	52

All reaction were carried out using $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (3 mol %), ligand (6 mol %) and base (2 equiv.) in DMF at 65 °C.

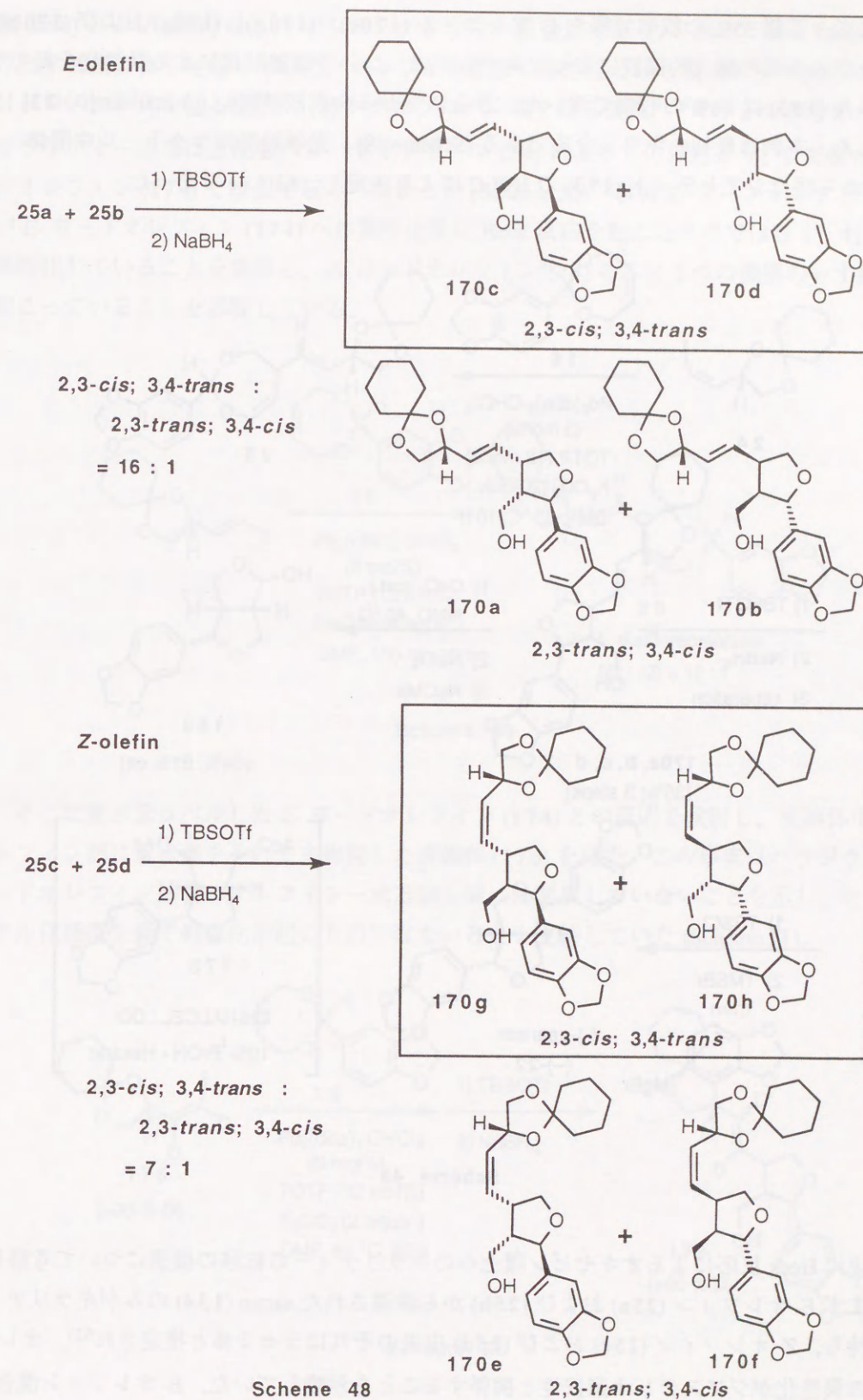
Z-オレフィン体 (170e), (170f), (170g) および (170h) を分離したことにより合成に必要な *E*-オレフィン体 (170a), (170b), (170c) および (170d) への不斉導入率を 62% ee まで向上させることができた。分離できなかったものの、およそ 1:1 の混合物として得られている *Z*-配置を保っている混合物 (170e) および (170f) に由来する samin (134) はラセミ体であった⁵⁹⁾。当然のことながら *Z*-オレフィン成績体を分離したことにより化学収率は低下した。塩基として $i\text{PrNEt}$ を用いるとホモカップリング体 (172) が副生し、また、KOAc を用いた場合は *E*-オレフィンへの異性化率が低下したので、どちらの場合も化学収率が低い結果となった。結局、最良の結果は DMF 中 K_2CO_3 を塩基として 3 mol% の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ と 12 mol% の TOTP の存在下に 65 °C で加熱することにより得られた (Table 8, Entry 7)。 *E*-オレフィン混合物 (170a), (170b), (170c) および (170d) はオレフ

イン部の酸化的開裂により, **170c** および **170d** に由来するラクトールを分離後 (+)-samin [(+)-**134**] に 75% の収率で誘導することができた. 光学純度は既述したようにジアセテート (**171**) に導き, HPLC を用いて測定し 62% ee と決定した (Scheme 47).



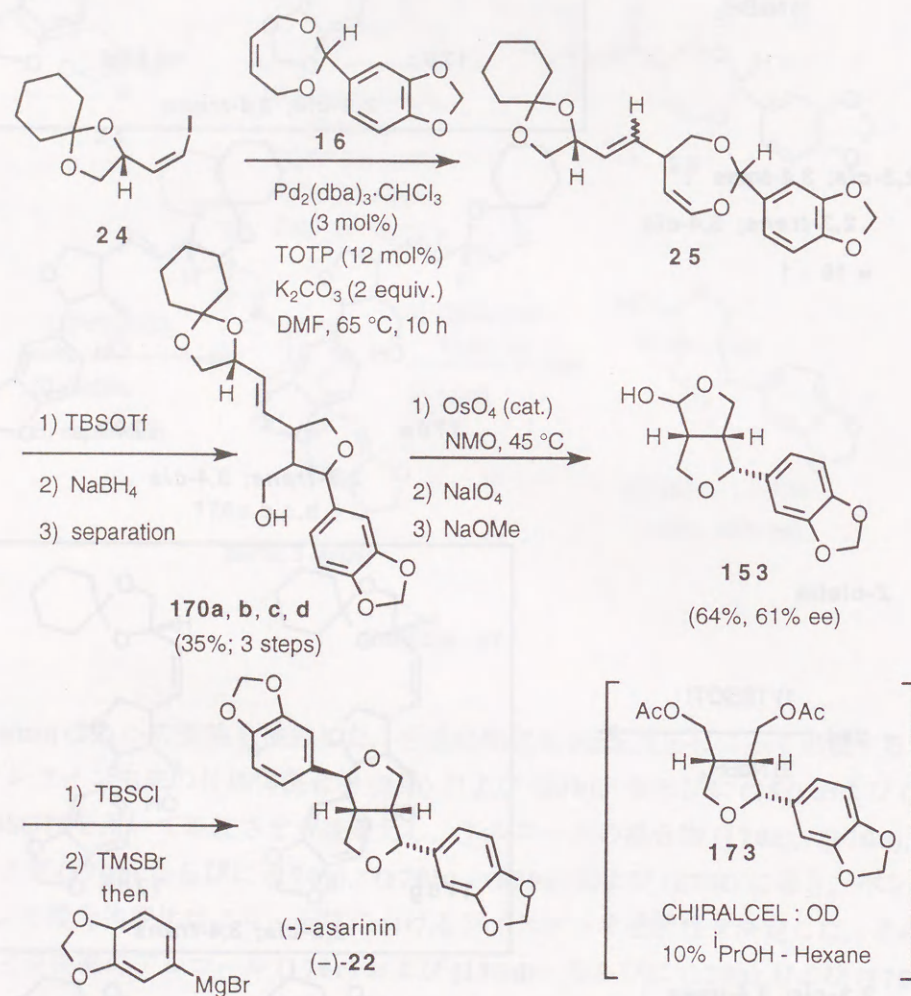
Scheme 47

次に asarinin (**22**) への変換を検討した. 合成に先立ち Heck 反応によって形成する *E*-および *Z*-オレフィン由来の付加体混合物 (**25a**) および (**25b**), ならびに (**25c**) および (**25d**) を各々 TBSOTf を用いて転位させた後還元し, アルコールの混合物 (**170c**), (**170d**), (**170a**) および (**170b**) ならびに (**170g**), (**170h**), (**170e**) および (**170f**) に導き, ベンジル位プロトンの積分強度比により, 転位におけるジアステレオ選択性を決定した. その結果 *E*-オレフィン由来のアルコール (**170c**) および (**170d**), ならびに (**170a**) および (**170b**) は 16:1 で, また *Z*-オレフィン由来のアルコール (**170g**) および (**170h**), ならびに (**170e**) および (**170f**) は 7:1 の選択性で, それぞれ asarinin (**22**) に要求される 2,3-*cis*; 3,4-*trans* 配置体を優先して与えることがわかった (Scheme 48).



Scheme 48

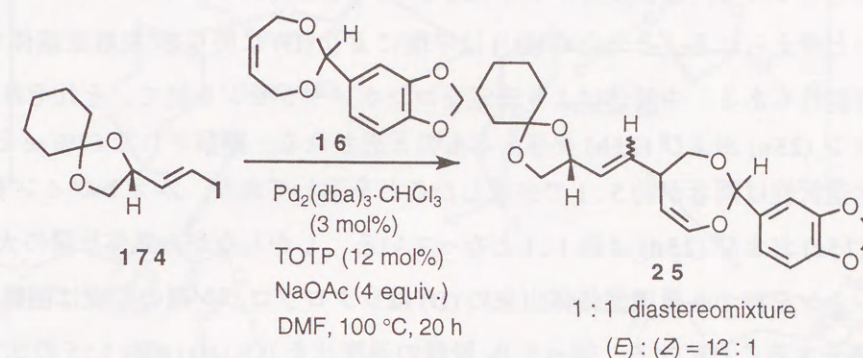
そこで3工程35%の収率で得た *E*-アルコール (170c), (170d), (170a) および (170b) のオレフィン部の酸化開裂によりアルデヒドに、ついで塩基触媒による異性化を経てラクトール (153) に64%の収率で導いた。さらにラセミ合成法に従い (-)-asarinin [(-)-22] に誘導した。本例は最初キラル合成である (Scheme 49)。光学純度はラクトール中間体 (153) から得たジアセテート (173) の HPLC により決定し、61% ee であった。



Scheme 49

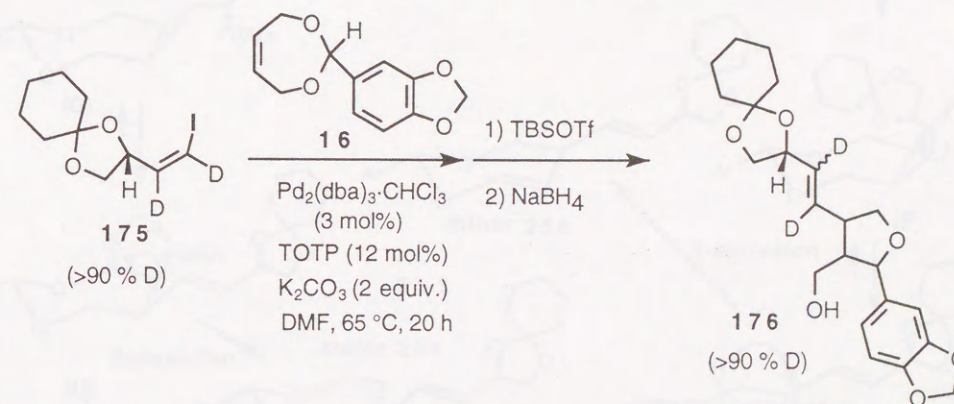
最後に Heck 反応によるオキセピン環上へのキラリティーの転移の機構について考察した。まず *E*-オレフィン (25a) および (25b) から誘導された samin (134) のみがキラリティーを持ち、*Z*-オレフィン (25c) および (25d) 由来のそれはラセミ体と推定され⁶²⁾、オレフィンの異性化がジアステレオ選択性と関係することを示唆していた。*E*-オレフィン混合

物 (25a) および (25b) は 5:1 のジアステレオマー混合比であり、これより得た samin (134) の光学純度に良く対応していた。オレフィン結合の異性化という観点から本反応には、(1) ヒドロメタル化を経る機構⁶³⁾ (2) シクロプロパン環を経る機構^{60, 64)} の2つが考えられる。キラリティー誘導は *Z* 配置のヨードオレフィン (24) によってのみ起こり、*E* 配置のヨードオレフィン (174) では全く起こらなかった (Scheme 50)。事実 *Z*-ヨードオレフィン (24) が *E*-ヨードオレフィン (174) への異性化後に Heck 反応を起こしたのではなく、付加後に異性化していることを意味し、*Z*-ヨードオレフィン (24) のみに2つの機構のいずれかが起こっていることを示唆している。



Scheme 50

そこで重水素ラベルした *Z*-ヨードオレフィン (174) との反応を検討し、成績体中のオレフィン部に重水素をそのまま保持した成績体 (176) を得た。この事実はパラジウムがヨードオレフィン基質のオレフィン-水素結合間には関与していないことを示し、ヒドロメタル化機構を経て異性化が起こるのではないことを支持していた (Scheme 51)。

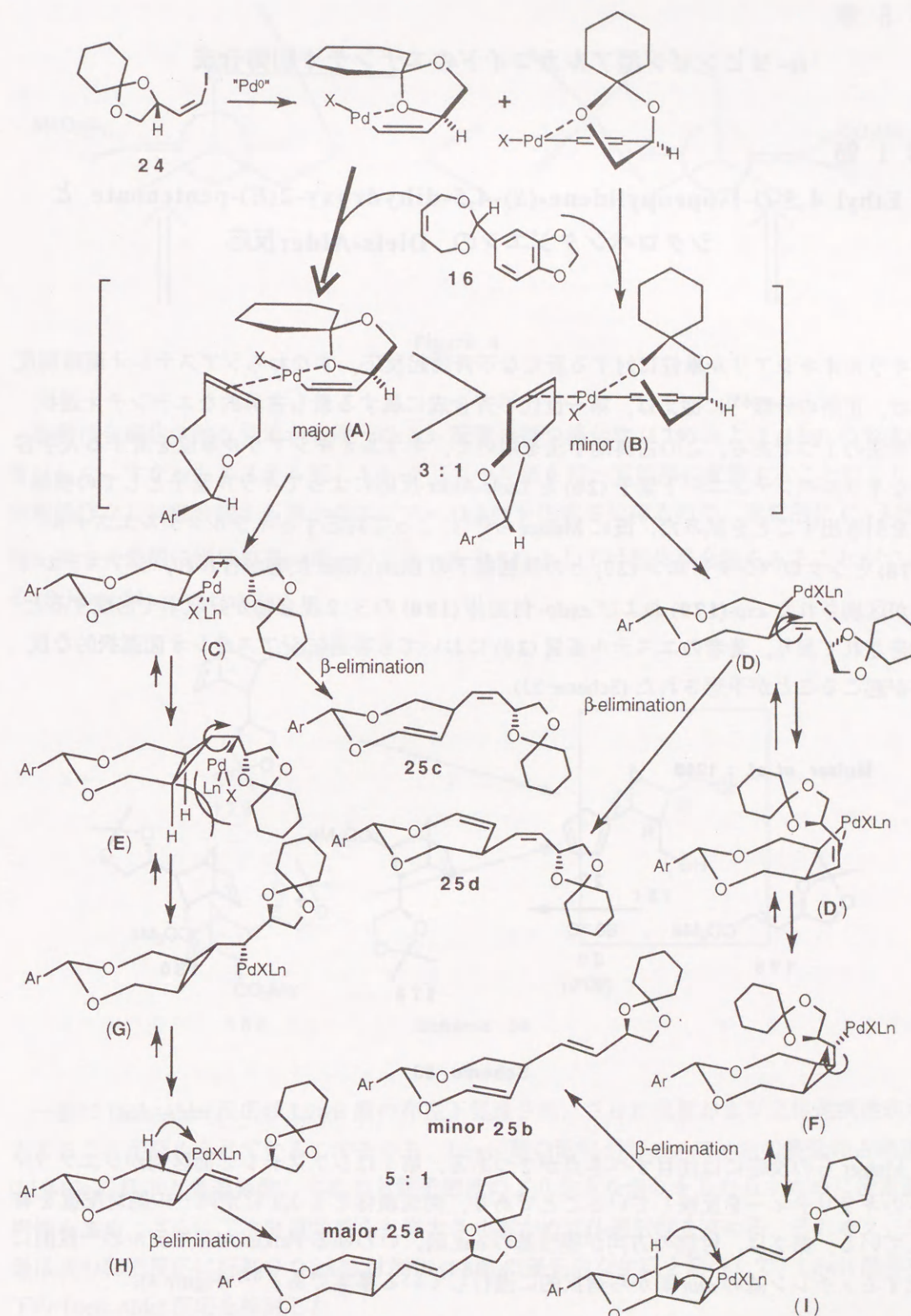


Scheme 51

Z-ヨードオレフィン (24) から形成されるパラジウム錯体は分子内金属-酸素配位を持つはずであり5員環型錯体 (A) と6員環型錯体 (B) の2種を取り得ると考えられる。それゆえ両錯体へのオキセピンオレフィンの接近を考える時、それぞれエナンチオ選択的にコンベックス面から起こり平面4角形錯体を形成しカップリング成績体を与えることになる。この際ジアステレオ選択性が逆転したカップリング中間体 (C) および (D) が形成する。ここでβ-脱離するとZ-配置を保持した成績体 (25c) および (25d) となる。(C) の大部分はβ-脱離を起こさずにオレフィンとの配位を保ちながらシクロプロパン環に転位する。

ここで (D) は酸素原子との配位をもたすがオレフィンが異性化するにはオレフィンとの配位が必要となるので、立体反発がより大きな (D') を経なければシクロプロパン環は形成されないと考えられる。そのため (D') は平衡により (D) に戻りβ-脱離成績体を多く与えている可能性もある。中間体はより安定なコンホメーションを経て、それぞれ対応するE-オレフィン (25a) および (25b) を与えるものと思われる。観察された62% eeというジアステレオ選択性は両者が約5:1で生成したことを示しており、Z-オレフィンすなわちβ-脱離体 (25c) および (25d) は約1:1となっている。しかしながら立体反発の大きいコンホメーションを持つ6員環型錯体由来の (D) はシクロプロパン環の形成は困難であり、β-脱離を優先することになる。従ってβ-脱離の速度比を (C):(D) = 約1:5の比で起こると考えると、(A):(B) の形成比は3:1となり結果を良く説明できることになる。

いずれにせよ高いジアステレオ選択性を得るためには相反する効果をもたらすことになる2個の酸素原子を持つヨードオレフィン基質を避けるように反応を設計する必要があると思われる (Scheme 52)。



Scheme 52

第 5 章

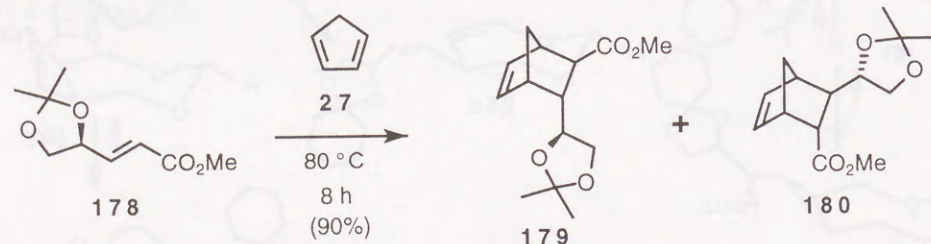
α -ヨヒンビン型アルカロイドのエナンチオ制御合成

第 1 節

Ethyl 4,5-*O*-Isopropylidene-(*S*)-4,5-dihydroxy-2(*E*)-pentenoate とシクロペンタジエンの Diels-Alder 反応

キラルオキシアリル単位に対する新たな不斉誘起反応，すなわちジアステレオ面識別反応は，正宗の分類⁶⁵⁾に従えば，第一世代不斉合成に属する最も古典的なエナンチオ選択的手法の 1 つである．この古典的手法を用いて，キラルオキシアリル単位を有する入手容易なキラルペンテノエート素子 (**26**) を Diels-Alder 反応によってキラル素子としての機能性を引き出すことを試みた．既に Mulzer ら⁶⁶⁾によって対応するキラルメチルエステル (**178**) とシクロペンタジエン (**27**) との無触媒下の Diels-Alder 反応が行われ，ジアステレオ面が区別された *exo*-(**179**) および *endo*-付加体 (**180**) の 3:2 混合物が好収率で形成すると報告されており，著者のエステル基質 (**26**) においても容易にジアステレオ面選択的な反応が起こることが予想された (Scheme 53)．

Mulzer et al. : 1985



Scheme 53

Mulzer らの反応には注目すべき点が 2 つある．第 1 はジアステレオ面区別がジエノフィルのキラリティーを反映していることであり，両生成体とも 2,3 位が同一の絶対配置を有している，第 2 は，付加の方向が極性基の *anti* 則，いわゆる Felkin-Ahn モデルの一般則に反するメチレン基の *anti* 則から選択的に進行している事実である⁶⁷⁾ (Figure 4)．

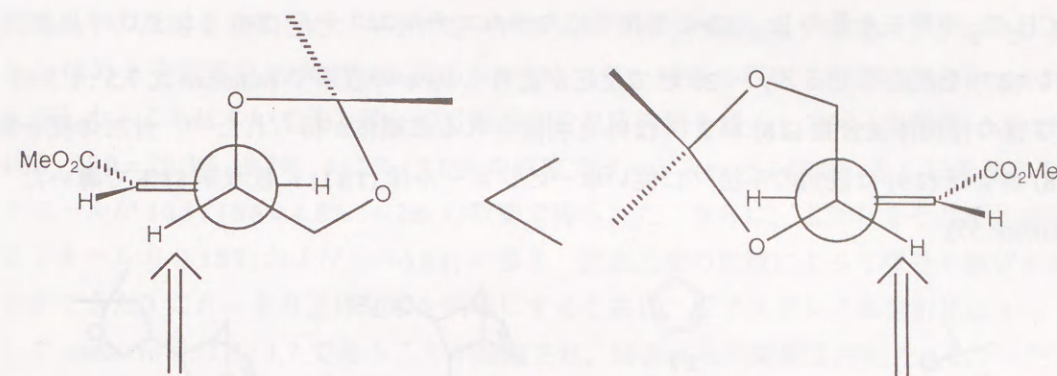
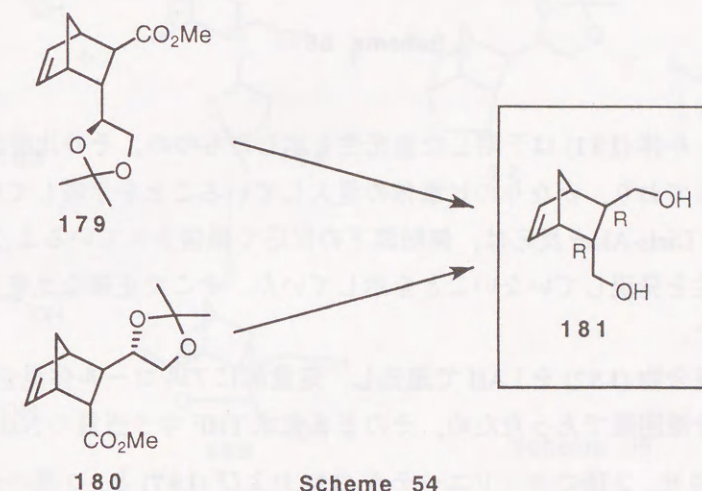


Figure 4

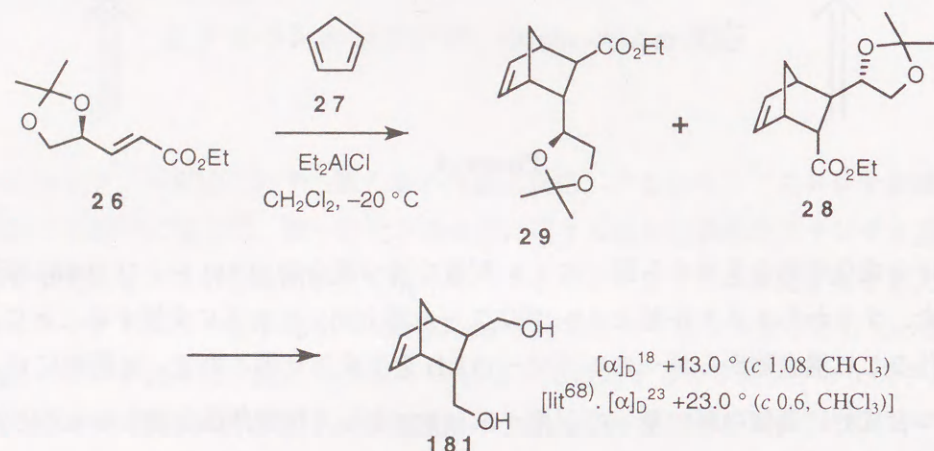
著者は合成化学的な見地から同一の 2,3- 配置を持つ混合物 (**179**) および (**180**) の形成に着目した．すなわちエステル部と 1,2- グリコール部を同一官能基に変換することにより，分離操作なしに混合物から単一のエピマー (**181**) を生成させ得るので，実質的に C_2 - 対称性を持つ合成的に価値の高い単一のジオール (**181**) として付加体混合物をみることができる (Scheme 54)．



Scheme 54

一般に Diels-Alder 反応は Lewis 酸の存在下促進され，さらに位置および立体選択性が増大することが認められている．すなわち，Lewis 酸の配位がジエノフィルの最低非占軌道 (LUMO) の低下と軌道係数，すなわち電子密度のより大きな偏りをもたらすために位置選択性を高め，さらに二次軌道効果をも増大させるため立体選択性を高める．それゆえ，著者は次の転位反応に好都合な *endo* 付加体 (**180**) の優先的な生成を期待して，Lewis 酸存在下の Diels-Alder 反応を検討した．

CH₂Cl₂ 中等モル量の Et₂AlCl の存在下にキラルエチルエステル (26) とシクロペンタジエン (27) を反応させると、-20℃ で反応が進行し 93% の収率で *endo*/*exo* 比 7.5 : 1 を持つ 2 種の付加体混合物 (28) および (29) と判断される成績体が得られた²⁰⁾。付加体混合物 (28) および (29) は既知の手法²⁰⁾に従い単一のジオール体 (181) に総収率 88% で導いた (Scheme 55)。



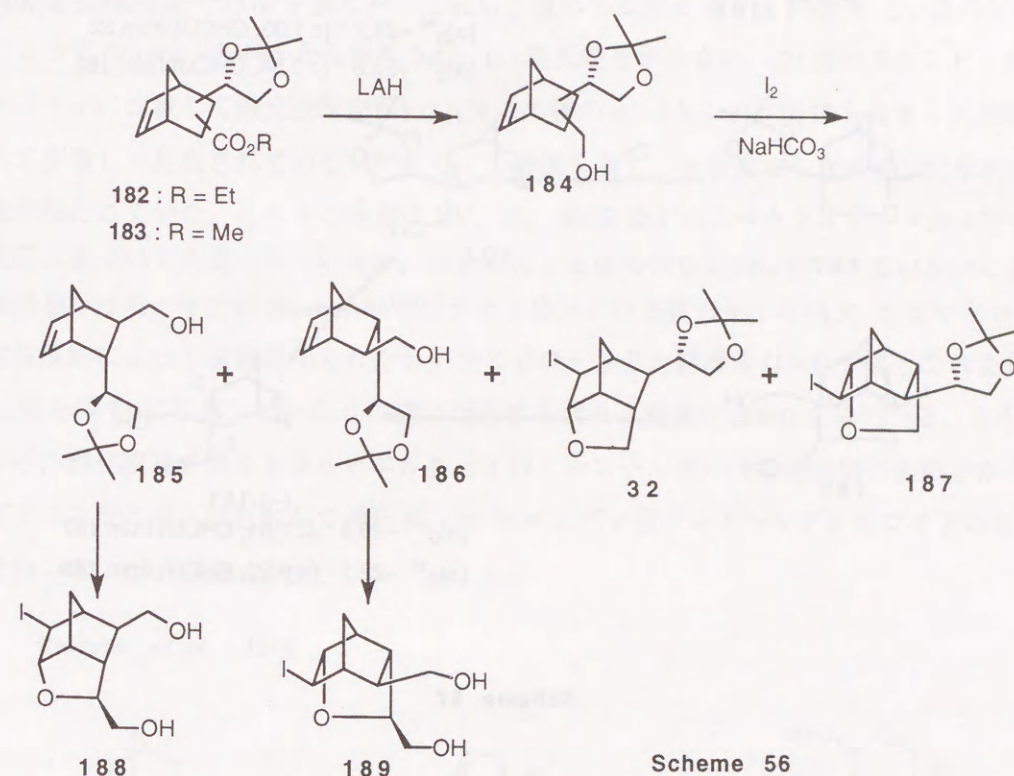
Scheme 55

得られたジオール体 (181) は予期した旋光性を示したものの、その比旋光度は報告値⁶⁸⁾とは大きく異なっており、かなりの対掌体の混入していることを示唆していた。すなわち Lewis 酸存在下の Diels-Alder 反応は、無触媒下の反応で報告されているような完全なジアステレオ面選択性を発現していないことを示していた。そこで正確な比率を求めるため以下の検討を行った。

まず、付加体混合物 (182) を LAH で還元し、定量的にアルコール体混合物 (184) とした。本成績体は分離困難であったため、そのまま含水 THF 中 5 当量の NaHCO₃ 存在下 2 当量の I₂ と反応させ、2 種のヨードエーテル (32) および (187) と、2 種の未反応アルコール (185) および (186) を得た。この際、長時間反応させると後 2 者 185 および 186 もそれぞれ脱アセトニド化を起こし、対応するヨードエーテル (188) および (189) を生成し、分離後各成分を 32 : 187 : 188 : 189 = 66% : 17% : 9% : 2% の収率で得ることができた。32 および 187 は *endo*- エステル (28) および (30) に対応し、188 および 189 は *exo*- エステル (29) および (31) に対応し、この結果により Lewis 酸存在下の付加反応におけるジアステレオ面選択比は 3.9 : 1 であり、一方 *endo*/*exo* 比は 7.5 : 1 であることが結論づけられた (Scheme 56)。

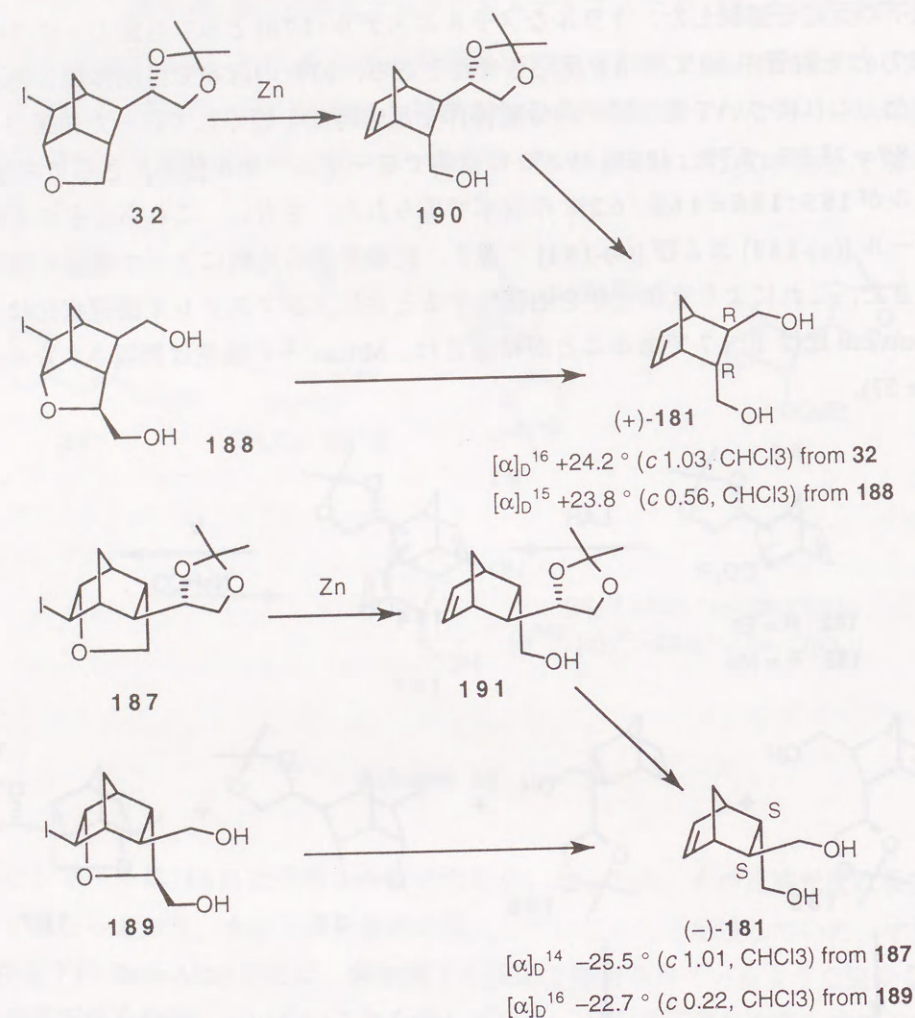
Lewis 酸存在下の付加反応において完全な選択性が認められなかったため、Mulzer らの

無触媒下の反応を追試した。キラルなメチルエステル (178) と 6.7 当量のシクロペンタジエン (27) とを封管中 80℃ で 8 h 反応させたところ、92% の収率で付加体混合物 (183) を生成した。これについて先と同一の分離操作を反応時間を短くして行った結果、32 : 187 : 188 : 189 = 28.3% : 8.7% : 42.2% : 9.8% の収率でヨードエーテル体が、さらに未反応のアルコールが 185 : 186 = 4.8% : 6.2% の収率で得られた。さらに、これらをそれぞれ対応するジオール [(+)-181] および [(-)-181] に導き、比旋光度の比較によって構造を確認することができた。これにより立体化学を明確にすると共に、ジアステレオ面選択比は 3 : 1、そして *endo*/*exo* 比は 1 : 1.7 であることが結論され、Mulzer らの結果は再現されなかった (Scheme 57)。



Scheme 56

シリカゲルクロマトグラフィーによって単一成分として分離される 2 種の成績体は、それぞれ分離困難な *endo* 混合物と *exo* 混合物であり、Diels-Alder 反応においては熱的あるいは Lewis 酸存在下のいずれにおいても、Mulzer らが報告しているような完全なジアステレオ面選択的反応は進行しないことが結論づけられた。しかしながら、還元後ヨードエーテル化することで容易に付加体成分を光学的に純粋に分離することができ、さらに Lewis 酸存在下の Diels-Alder 反応によって *endo* 付加体を増加させ得ることも見出し、キラル素子として利用できる光学的に純粋なビスクロ [2.2.1] ヘプタン系化合物の合成に成功した⁹⁾。



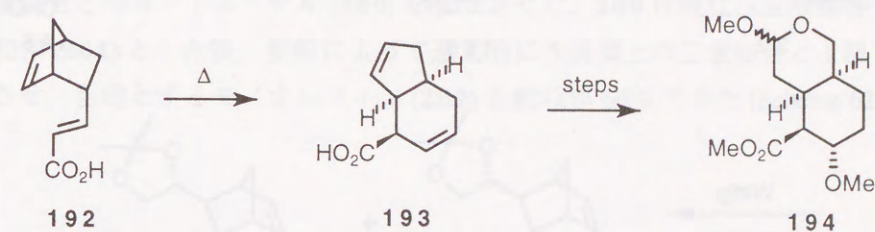
Scheme 57

第 2 節

(-)-Nitrarine および (-)-Dihydronitrarine の エナンチオ制御合成

第 1 節で述べたように Diels-Alder 付加体のそれぞれを効率的に分離する手法を見出したので、主付加体由来するヨードエーテル (**32**) を天然物合成に利用することを検討した。標的化合物として α -ヨヒンビン型インドールアルカロイド (-)-nitrarine²³⁾ (**35**) および (-)-dihydronitrarine²⁴⁾ (**36**) を選んだ。これら 2 種のアルカロイドは 1985 年にソ連の化学者によって *Nitrella schoberi* から単離され、(1) 旋光性を示さない、(2) 他のヨヒンビン型アルカロイドに比較して酸化段階が低い、(3) この種の α -ヨヒンビン骨格を有する天然物は極めて少数しか見出されていない⁶⁹⁾、などの特徴を有し、生合成ならびに合成化学的に興味を持たれていた。これらの構造は UV, IR, NMR などのスペクトルデータおよび分解反応に基づいて決定されているが、全合成による直接的な証明は行われていないことから検討を行った。すでに Stevens ら⁷⁰⁾ はラセミシクロ基質 (**192**) の [3,3]-シグマトロピー転位反応によって官能基化されたテトラヒドロインデン誘導体 (**193**) を得、これより 14 工程を経て α -ヨヒンビンの C/D 環に対応するラセミ成績体 (**194**) を得ている。しかしながら、酸化段階の異なるカルボニル基と 1 級アルコール部の化学的識別の困難さからトリプタミン部の導入は行われておらず、 α -ヨヒンビン型インドールアルカロイドの合成には到っていない (Scheme 58)。

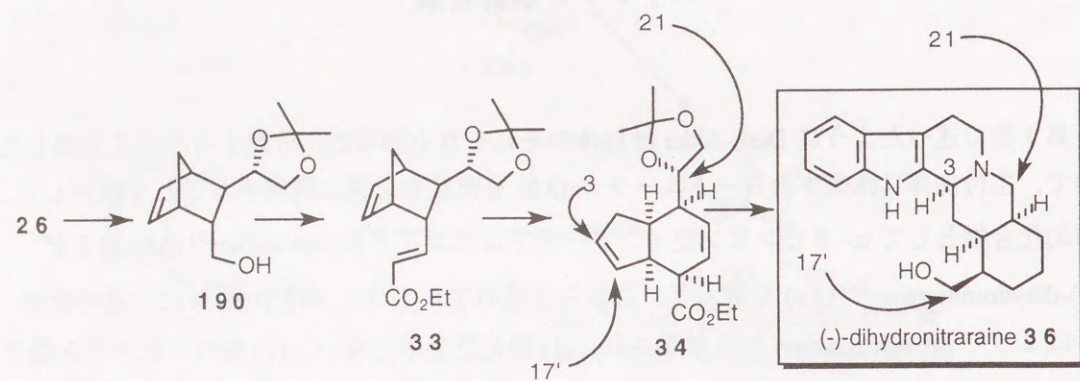
Stevens et al. : 1986



Scheme 58

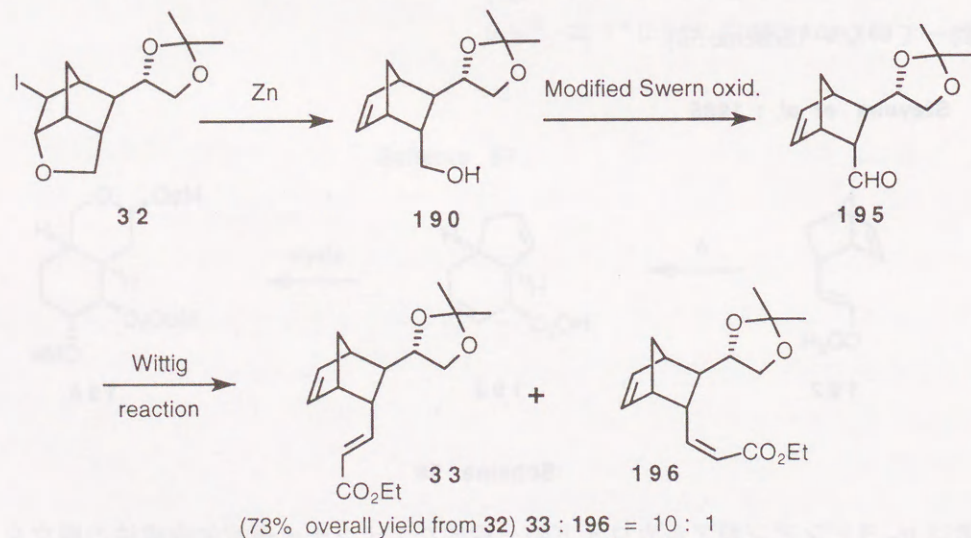
著者は α -ヨヒンビン型アルカロイドの一般的なエナンチオ選択的合成法の確立を目的とし、この転位反応をより機能性の高いキラル素子 (**26**) に適用することを検討した。すなわち、アルコール (**190**) からキラル 1,5-ジエン (**33**) に導き、[3,3]-シグマトロピー転位

によってキラルなヒドロインデン(34)を得、5員環部の開裂によってC-3位とC-17'位炭素を、またグリコール部開裂によってトリプタミン部との結合を可能にするC-21位炭素を形成させるものとした(Scheme 59).



Scheme 59

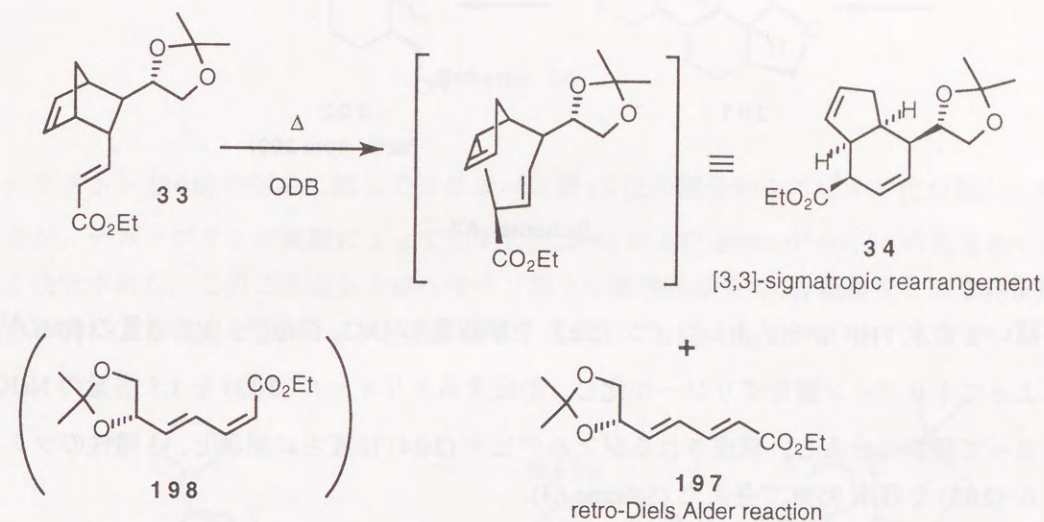
まず Diels-Alder 付加体混合物(182)から収率 66% で得たヨードエーテル(32)を活性 Zn で還元し *endo*-アルコール(190)とした。ついで 1 級アルコール部を最近著者らが見出したホスゲン二量体を用いる改良 Swern 酸化法⁷¹⁾を適用してアルデヒド(195)とした後、直ちに 2 当量の carbethoxymethyltriphenylphosphorane と反応させ、鍵反応の基質となる (*E*)-1,5-ジエン(33)に総収率 73% で導いた。この際、*Z* 配置を有する 1,5-ジエン(196)が 7% 生成したが容易に分離することができた(Scheme 60)。



Scheme 60

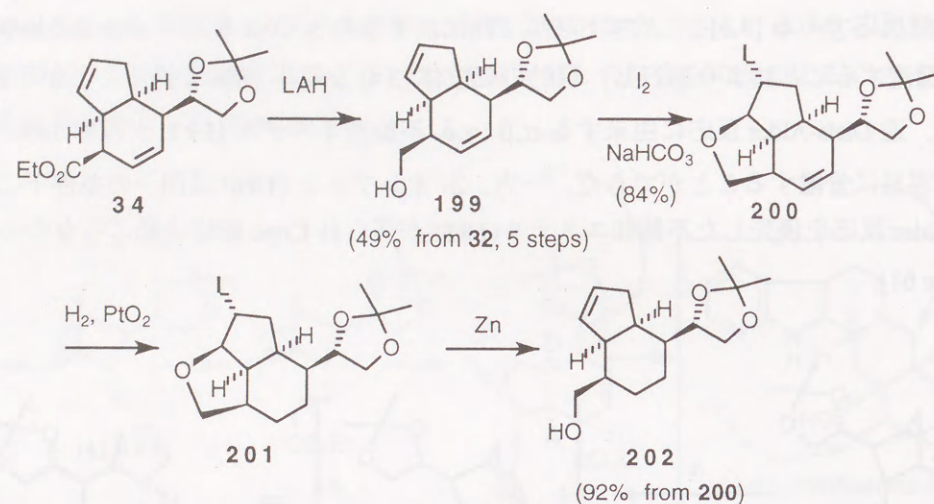
次に鍵反応である [3,3]-シグマトロピー転位、すなわち Cope 転位²²⁾は *o*-dichlorobenzene 中 2 h 還流することにより進行し、目的の転位体(34)を収率 78% で得ることができた。

この際、逆 Diels-Alder 反応に由来する $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -不飽和エステル(197)が収率 14% で副生したが容易に分離することができた。一方、*Z*-オレフィン(196)は同一の条件下に逆 Diels-Alder 反応を優先した不飽和エステル(198)が得られ Cope 転位は起こらなかった(Scheme 61)。



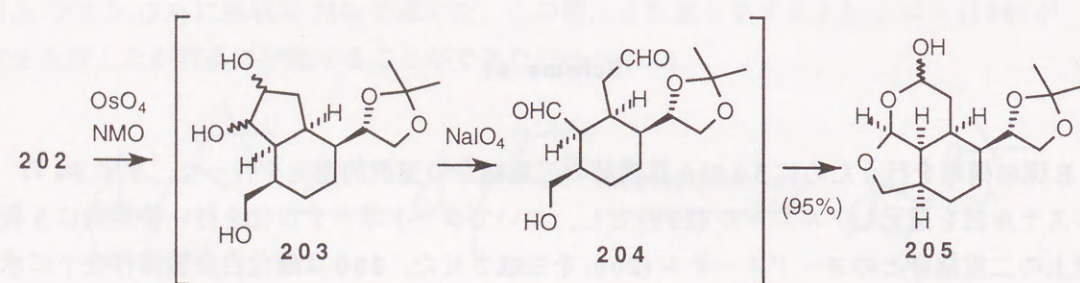
Scheme 61

E 環の構築を行うために 34 の 6 員環部の二重結合の選択的還元を行った。まず 34 のエステル部を還元しアルコール(199)とし、ついでヨードエーテル化を行い特異的に 5 員環上の二重結合とのヨードエーテル(200)を生成させた。200 は酸化白金触媒存在下に水素化し飽和体(201)とした後、亜鉛によって還元的に 5 員環上の二重結合と 1 級アルコールを復生させ、目的とするモノオレフィン(202)を総収率 66% で得た(Scheme 62)。



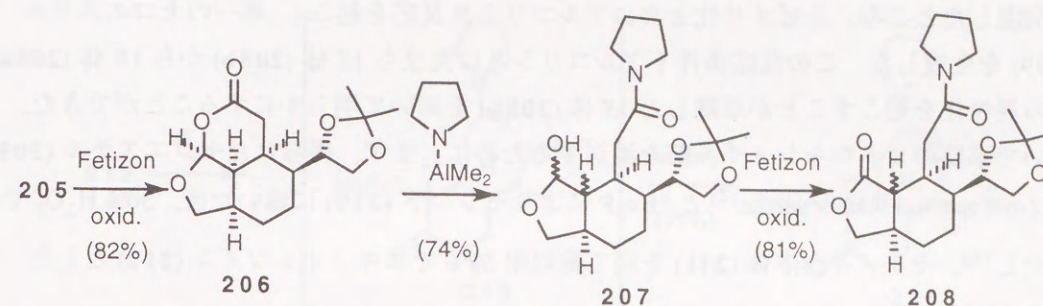
Scheme 62

続いて含水 THF 中モノオレフィン (202) を触媒量の OsO_4 存在下, 1.2 当量の NMO ⁵²⁾ によってオレフィン部をグリコール化し, 形成するトリオール (203) を 1.5 当量の NaIO_4 によって開裂させると, 形成されるジアルデヒド (204) は直ちに閉環し, 3 環性のラクトール (205) を収率 95% で与えた (Scheme 63).



Scheme 63

得られた 205 を Fetizon 酸化⁷²⁾によって δ -ラクトン (206) とした後, ピロリジンとトリメチルアルミニウムから調製したジメチルアルミニウムピロリジド⁷³⁾を反応させ, ピロリジンアミド (207) に変換した. 形成されるヘミアセタール部を再び Fetizon 酸化に付し, γ -ラクトン (208) を 205 から全収率 52% で得た (Scheme 64).



Scheme 64

γ -ラクトン (208) の形成に際してヨヒンバン環 16 位の部分的なエピメリ化が起こったことが, デカップリング実験によって判明し, 208a および 208b が 66:34 の混合物であると決定された. このことはシクロヘキサン環上の置換基が全て *cis* 配置をとる 208b が熱力学的により安定な 208a に異性化することを示している (Figure 5).

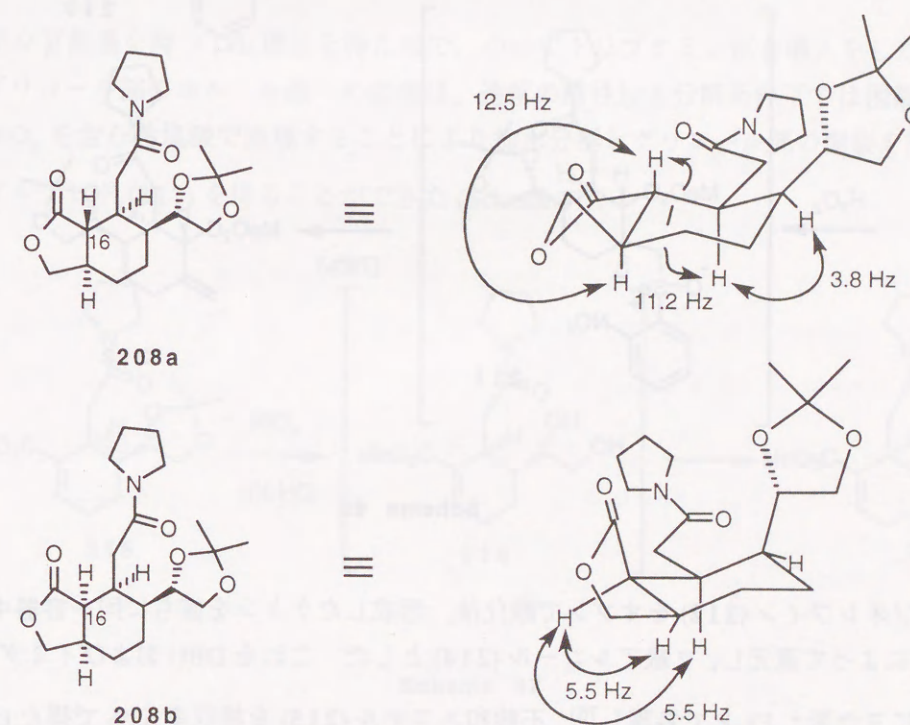
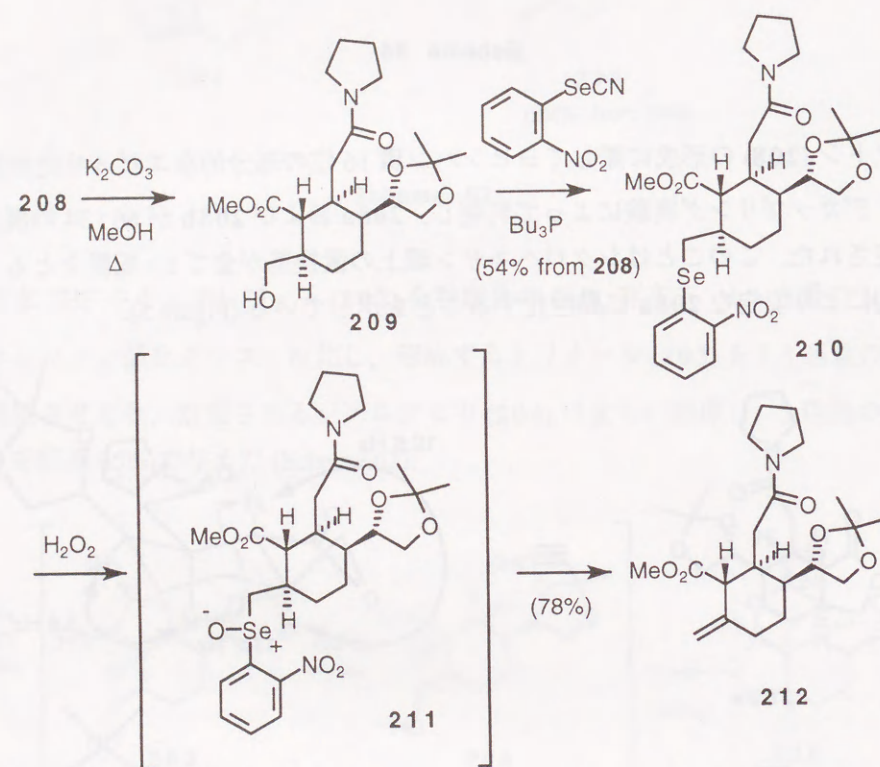


Figure 5

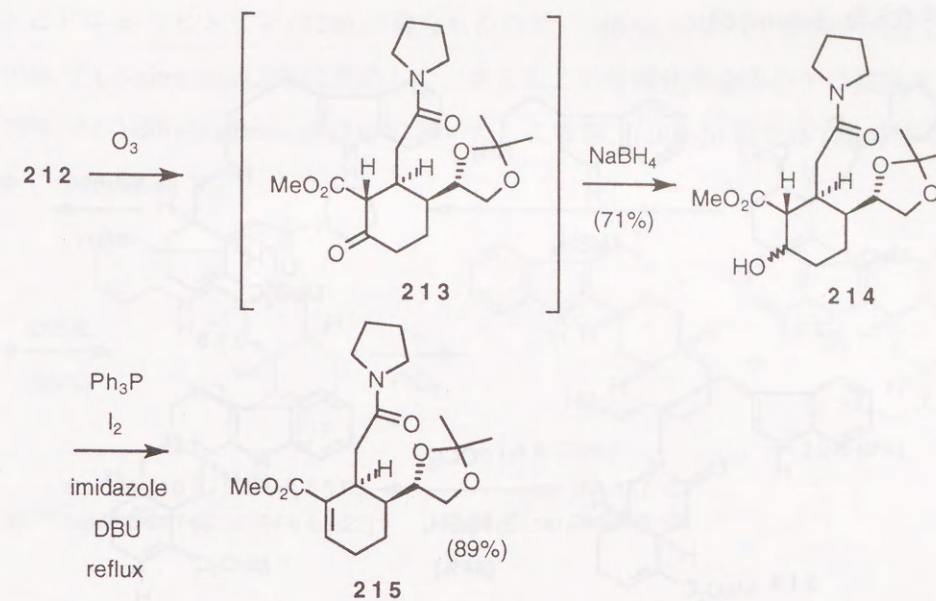
そこでこの γ -ラクトン混合物 (208) を触媒量の炭酸カリウム存在下メタノール中 50 $^{\circ}\text{C}$

で加温したところ、エピメリ化と共にアルコリス反応を起こし、単一のセコエステル(209)を生成した。この反応条件下アルコリスに先立ち1S体(208b)から1R体(208a)への異性化を起こすことが単離した1S体(208b)を用いて明らかにすることができた。ついで不要のヒドロキシメチル部を減炭するために、まず、得られたセコエステル(209)を2-nitrophenyl selenocyanate⁷⁴⁾とⁿBu₃Pによりセレニド(210)に導いた後、30% H₂O₂で酸化し⁷⁵⁾、セレノキシド体(211)を経て総収率59%でエキソオレフィン(212)とした(Scheme 65)。



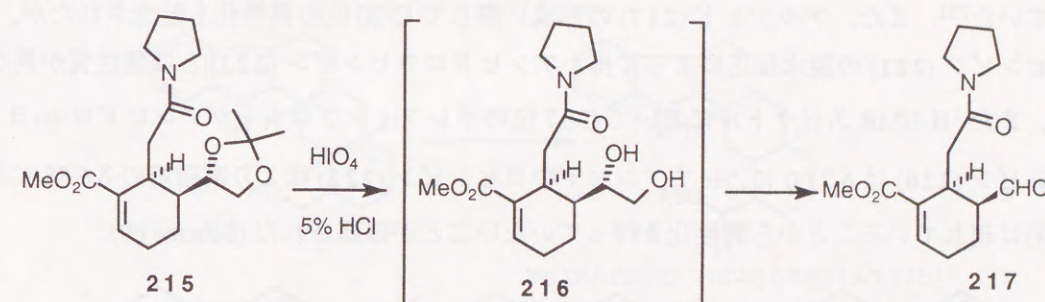
Scheme 65

エキソオレフィン(212)をオゾンで酸化後、形成したケトン直ちに同一容器中でNaBH₄によって還元し、2級アルコール(214)とした。これをDBUおよびイミダゾール存在下にヨウ素とPh₃Pで処理し⁷⁶⁾、不飽和エステル(215)を総収率63%で得た(Scheme 66)。



Scheme 66

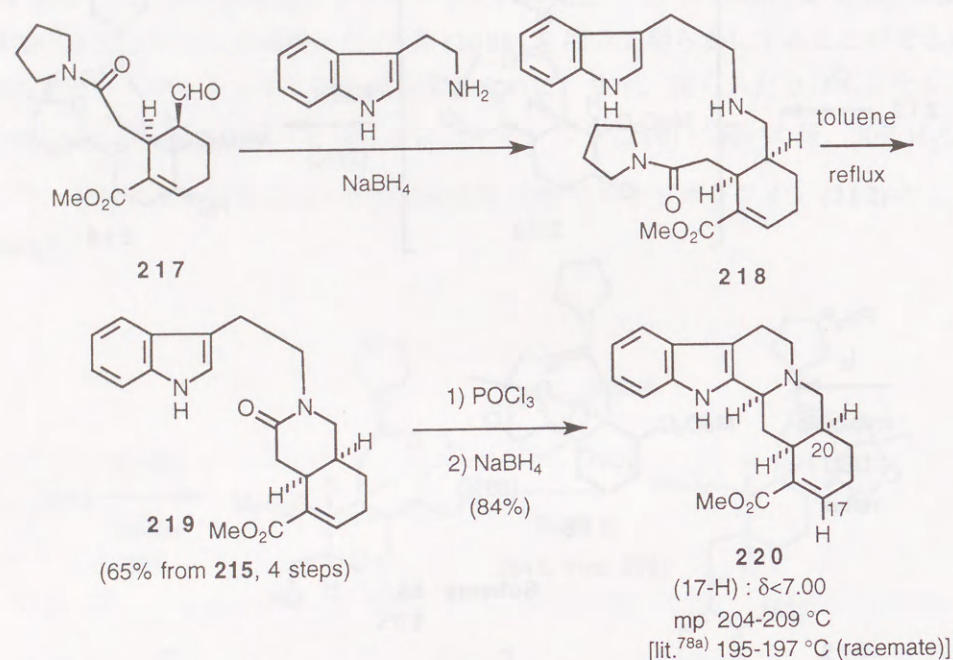
必要な官能基を持つD/E環部を得たので、ついでトリプタミン部を導入をした。まず1,2-グリコール部のホルミル基への変換は、通常の酸性加水分解条件下では困難であったが、HIO₄を含む希塩酸で処理することにより加水分解とグリコール部の開裂を同時に行い、アルデヒド(217)を得ることができた(Scheme 67)。



Scheme 67

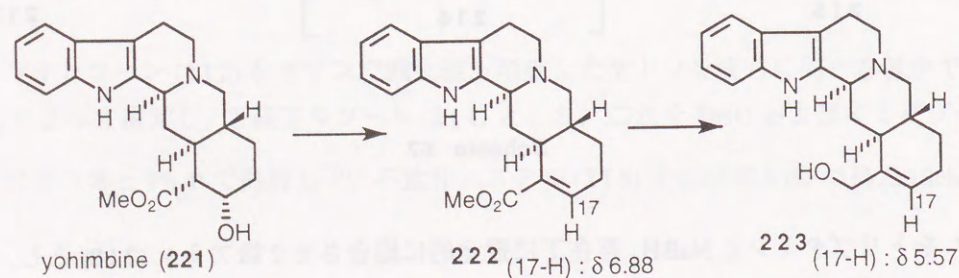
217をトリプタミンとNaBH₄存在下に還元的に縮合させ2級アミン(218)とし、続いてtoluene中加熱還流する⁷⁷⁾ことによりラクタム(219)を得た。さらにBischler-Napieralski反応と続く還元反応により219より総収率55%でアンヒドロ-α-ヨヒンビン⁷⁸⁾(220)に導

くことができた (Scheme 68).



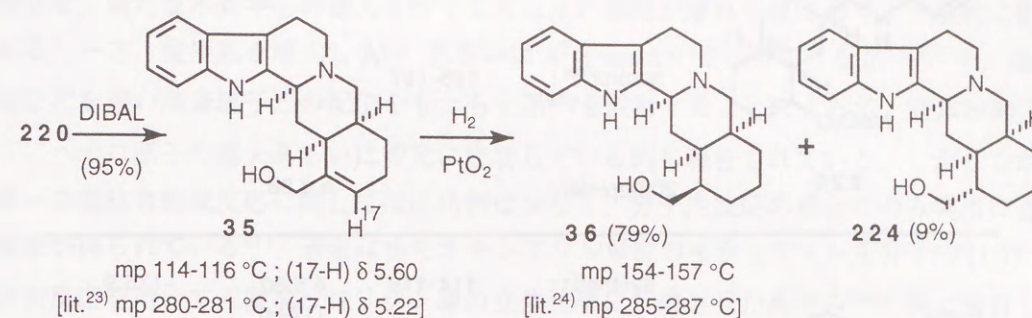
Scheme 68

220はIRスペクトルでBohlmannバンドを示したことからプソイド型(3 β -異性体)ではなく、NaBH₄による還元が α 面から進行したノルマル型(3 α -異性体)であることを示唆していた⁷⁵⁾。また、アルデヒド(217)の形成に際してC-20位の異性化も懸念されたが、ヨヒンビン(221)の脱水反応によって得たアンヒドロヨヒンビン(222)とは諸性質が異なり、また¹H-NMRスペクトルにおいてC-17位のオレフィンプロトンがアンヒドロ- α -ヨヒンビン(220)は δ 7.00に、一方アンヒドロヨヒンビン(222)はより高磁場の δ 6.88に特徴的に現れていることから異性化を伴っていないことが確認された (Scheme 69)。



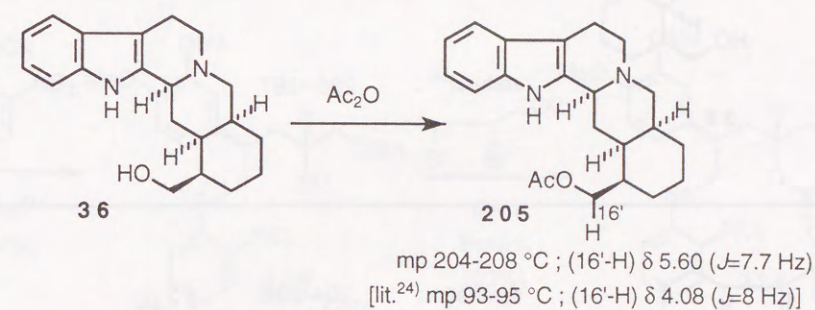
Scheme 69

アンヒドロ- α -ヨヒンビン(220)が得られたので、DIBALによってエステル部を還元し、収率95%で(-)-nitraraine(35)に誘導した。さらにこれを酸化白金存在下に接触水素化し、収率79%で(-)-dihydronitraraine(36)に導いた。この際、(16H- β)異性体(224)が収率9%で副生した (Scheme 70)。



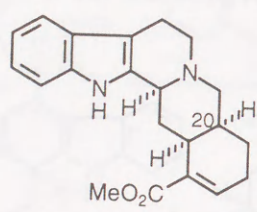
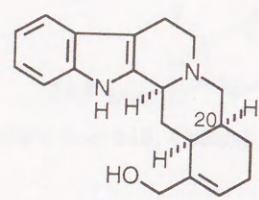
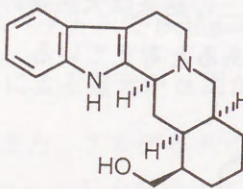
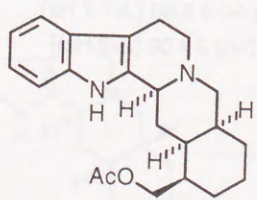
Scheme 70

合成品の物性およびスペクトルデータと天然物の報告値は一致せず、さらにdihydronitraraine(36)のアセート体である225についても報告値²⁴⁾とは一致していなかった (Table 9, Scheme 71)。一方、全く別の手法によって得られているラセミのnitraraine(35)のスペクトルデータ⁷⁹⁾は著者の結果と一致していた。以上の結果は天然物の推定構造に強い疑問を提示するものであり、直接比較の必要性があると考えている。



Scheme 71

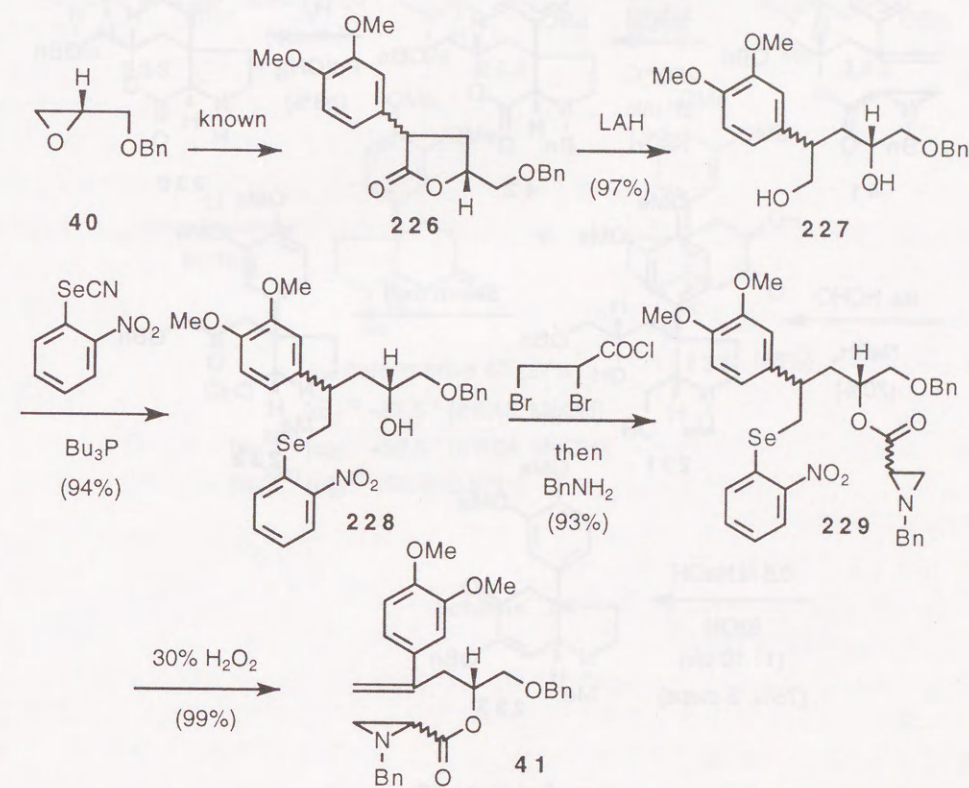
Table 9. Summary

		mp (°C)	¹ H-NMR	[α] _D ²⁰ (°)
 220	synthetic :	204-209	δ<7.00 (17-H)	-101.3
	natural ^(78a) :	195-197		
	20β-epimer :		δ 6.88	
 35	synthetic :	114-116	δ 5.60 (17-H)	-175.9
	natural ⁽²³⁾ :	280-281	δ 5.22	0
	20β-epimer :		δ 5.57	
 36	synthetic :	154-157		-70.3
	natural ⁽²⁴⁾ :	285--287		
 225	synthetic :	204-208	δ 4.03 (J= 7.7 Hz, 16'-H)	
	natural ⁽²⁴⁾ :	93-95	δ 4.08 (J= 8 Hz)	

第 6 章

(-)-Mesembrine のエナンチオ制御合成

ホモオキシリル単位の酸素原子周辺のキラリティーを立体制御下にオレフィン上に反映させ、新たな不斉中心の導入を行うことは反応部位が離れすぎており、一般的に困難である。一方、置換基を導入し A^{1,2}-あるいは A^{1,3}-strain が生じるような系^{55,80)}や、遷移金属などを用い酸素原子との配位をもたらす系⁸⁰⁾を設計することによって、立体制御反応下にヘテロ原子の導入あるいは還元成功している例も報告されている。しかしながら炭素-炭素結合形成反応に関しては成功例は少なく、分子内反応の場合にのみ実用に適する結果が得られている⁸¹⁾。著者はホモオキシリル単位のキラリティーを分子内 [1,3]-双極付加反応を用いて三置換ピロリジン環の立体化学に反映させた高野ら²⁶⁾の例に着目し、本研究に着手した。天然物の中にはピロリジン環を有するものが数多く存在しており、ピロリジン環上に 4 級炭素中心を含むアルカロイドも知られている。その中でも *Sceletium* アルカロイドに属する mesembrine²⁹⁾ (**43**) は最も単純な構造を有しており 4 級炭素中心の構築⁸²⁾のための標的化合物として、多くの合成^{29c-h)}が行われている。

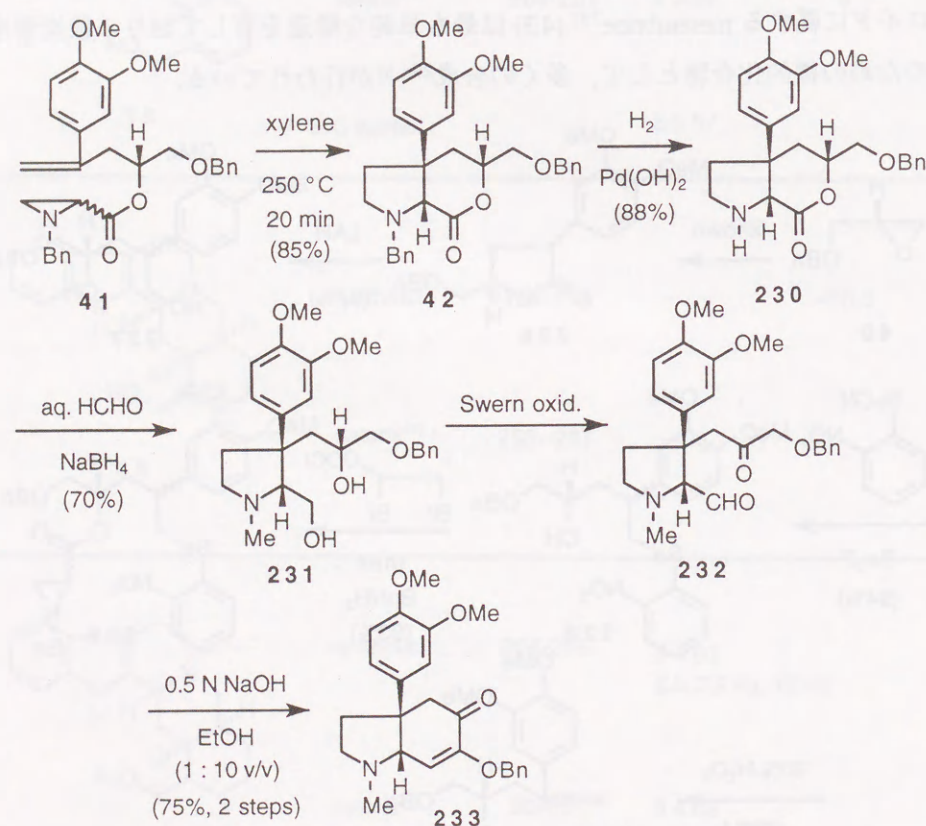


Scheme 72

ホモオキシアリル基質を用いた分子内 [1,3]- 双極付加反応を用いた 4 級炭素中心の構築の前例がないことから, mesembrine (**43**) を標的化合物として立体制御の可能性について検討した. 4 級炭素中心を構築するためには dipolarophile 部オレフィンの置換様式を 1,1-ジ置換体としなければならない. まずこの単位を持つ基質を合成した.

ホモオキシアリル単位を容易に形成できる前駆体として, 大量かつ容易に得られる (*S*)-*O*-ベンジルグリシドール²⁸⁾ (**40**) を選び, これを既知の手法^{28b)}に従いラクトンジアステレオマーの混合物 (**226**) に変換後, LAH によって還元しジオール (**227**) に総収率 63% で導いた. Grieco の試薬⁷⁴⁾によって 1 級アルコール部を選択的セレニド化した後, 2 級アルコール部を既存の方法²⁷⁾によってアジリジンエステル (**229**) とし, これより酸化的に⁷⁵⁾基質となるエキソオレフィン (**41**) に **226** より総収率 70% で誘導した (Scheme 72).

類似例²⁶⁾に従い, **41** の xylene 溶液を封管中 250 °C で 20 min 加熱すると立体選択的な反応が起こり, 置換基全てが *cis* 配置をとる単一の付加体 (**42**) を 85% の収率で生成した. 成績体の立体配置は (-)-mesembrine (**43**) に誘導しその旋光性によって決定した.

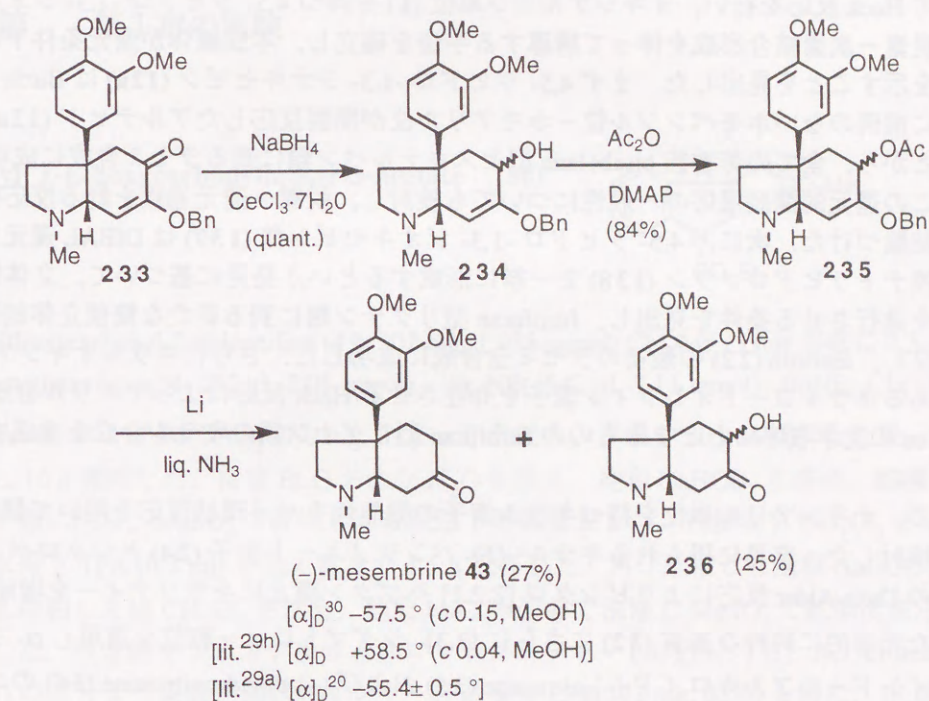


Scheme 73

ついで**42**のラクトン環をシクロヘキセン環に変換するためにまず, Pearlman 触媒の存

在下に加水分解を行うと, 選択的に脱 *N*-ベンジル化⁸³⁾が起こり 2 級アミン (**230**) が収率 88% で得られた. ついで還元的 *N*-メチル化と同時にラクトン部を還元しジオール (**231**) に変換し, さらにこれを Swern 酸化によってケトアルデヒド (**232**) とした. これを塩基性条件下に分子内アルドール反応に付し総収率 53% でエノン (**233**) に導き, mesembrine (**43**) に必要な炭素単位を全て導入することができた (Scheme 73).

233 のケトン部を Luche の方法⁸⁴⁾により還元しアリルアルコール (**234**) とし, さらにアセチル化により 76% の収率でアセテート (**235**) を得た. **235** に対してリチウムを用いる Birch 還元⁸⁵⁾を行い, 収率 27% と不満足ではあるが, 収率 25% のアシロイン (**236**) と共に (-)-mesembrine (**43**) を得た. これにより分子内付加体の立体化学を明確にすると共に *O*-ベンジルグリシドールのキラリティーを mesembrine (**43**) 上に立体制御下に誘導増殖する手法を確立した³⁰⁾ (Scheme 74).



Scheme 74

結 論

有機合成化学における効率性を支配する重要な要因の1つを、基質の持つ機能性に求め、機能性を追求することによって効率的合成方法論を確立することを目的として本研究を行った。すなわち、オキシアリケン(1)ならびにそのホモログであるオキシアリル(2)およびホモオキシアリル(3)構造単位を持つ基質の潜在的機能性を引出し、より普遍的で多様な変換に適応させ得る効率的合成手法の確立を目指した。

まず入手容易な環状かつ対称性の2,5-ジメトキシ-2,5-ジヒドロフラン(4)にHeck反応を適用し炭素-炭素結合形成と共に、オキシアリル単位(2)をオキシアリケン単位(1)に連結させる手法による、indole-3-acetic acid(6)を含むヘテロ環化合物の実用的な新規合成ルートを確立した。次に対称ビニルオキシ単位であるビニレンカーボネート(8)をHeck反応条件下にインドール誘導体に導く新規合成を達成することができた。さらに8のホモログに相当する対称オキシアリル単位、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン誘導体(10)に対してHeck反応を行い、オキシアリケン単位(1)を持つ4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン体に炭素-炭素結合形成を伴って誘導する手法を確立し、本成績体が還元条件下に特異な挙動を示すことを見出した。まず4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン(12a)はBirch還元条件下に前例のないホモベンジル位-ホモアリル位が開裂反応したアルデヒド(12a)を与えたことから、全ての芳香族 bisabolane 型セスキテルペン類に到るラセミ合成に成功した。さらにこの還元的開裂反応の一般性についても検討し、脱離-還元過程を経る反応機構であると結論づけた。次に、4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン体(137)はDIBAL還元条件下に3置換テトラヒドロフラン(138)を一挙に形成するという発見に基づいて、立体制御下に反応を進行させる条件を見出し、furofuran型リグナン類に到る新たな簡便立体制御合成法を確立し、asarinin(22)の最初のラセミ全合成に成功した。さらにキラルオキシアリル単位であるキラルヨードオレフィン素子を介在させるHeck反応によってキラル合成を行い62% eeの光学収率にとどまるもののfurofuran型リグナン類のキラル合成を達成することができた。

ついで、オキシアリル単位を持つキラル素子の機能性をペリ環状反応を用いて開発することを検討した。容易に得られるキラル-(E)-ペンテノエート素子(24)とシクロペンタジエンとのDiels-Alder反応によりビシクロ[2.2.1]ヘプタン環上にキラリティーを増殖させ、得られた光学的に純粋な基質(32)にさらに[3,3]-シグマトロピー転位を適用し α -ヨヒンビン型インドールアルカロイド(-)-nitraraine(35)および(-)-dihydronitraraine(36)のエナンチオ制御合成を達成した。

ホモオキシアリル単位(3)に関してはアジリジンエステルを基質とする分子内[1,3]-双極付加反応を前例のない1,1-ジ置換オレフィン単位を有する基質に適用しエナンチオ制御下に4級中心を持つ置換ピロリジン誘導体を得る手法を確立し、これによって4級中心を含むSceletiumアルカロイド(-)-mesembrine(43)のエナンチオ制御合成を達成した。

以上、著者はオキシアリケンならびにそのホモログ構造単位の持つ新たな機能性を引出し拡張すると共に、多様な対象物の位置ならびに立体制御下の合成に適用することができた。ここで得られた知見は柔軟性のある方法論として幅広く適用できるものと確信している。

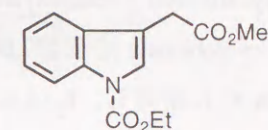
第 7 章

実験の部

本実験に際し、各反応は特記のない限りアルゴン雰囲気下で行った。溶媒は蒸留精製し用いた。融点はYanaco微量融点測定装置を使用して測定し、すべて未補正である。旋光度測定には日本分光DIP-370型を用いた。赤外線吸収スペクトルは日本分光JASCO IR-700型を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトルは日本電子JEOL-FX90A, JEOL-JNM-GX500および日立R-3000を用いて測定し、内部標準物質としてテトラメチルシランまたはクロロホルムを用いた。低分解能質量スペクトルは日立M-52, 高分解能質量スペクトルは日本電子JMS-DX-303を用いて測定した。高速液体クロマトグラフィーはGilson-アイソクラテックシステムを使用し、紫外線吸収により検出した。

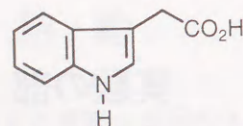
第1節 第1章の実験

Methyl 1-Ethoxycarbonylindole-3-acetate (56)



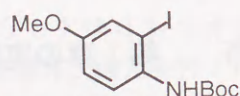
N-Ethoxycarbonyl-2-iodoaniline(49; 302 mg, 1.038 mmol)のDMF(3 ml)溶液に2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran(4; 252 μ l, 2.08 mmol), i Pr₂NEt(542 μ l, 3.11 mmol), BnNEt₃Cl(236 mg, 1.04 mmol)およびPd(OAc)₂(7.0 mg, 31 μ mol)を加え、室温で10 min攪拌した後、80℃に昇温し10 h攪拌した。冷後Et₂OおよびH₂Oを加え、飽和NaHCO₃水溶液、飽和NaCl水溶液で順に洗浄、MgSO₄で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をCH₂Cl₂(5 ml)溶液とし氷冷下TFA(0.3 ml)を加え室温で1.5 h攪拌した。再び氷冷とし飽和NaHCO₃水溶液を加え中和した後CH₂Cl₂を加え、飽和NaCl水溶液で洗浄しMgSO₄で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(30 g)に付し、AcOEt-hexane(1:10 v/v)の流分より淡黄色油状のインドール誘導体(56; 177 mg, 65%)を得た。IR (film) ν : 1741, 758, 744 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 (br d, 1H, *J*=8.1 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.35 (td, 1H, *J*=7.7, 1.3 Hz), 7.27 (td, 1H, *J*=7.7, 1.1 Hz), 4.48 (q, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.73 (d, 2H, *J*=0.7 Hz), 3.72 (s, 3H), 1.46 (t, 3H, *J*=7.1 Hz); MS *m/z*: 261 (M⁺), 130 (100%); HRMS Calcd C₁₄H₁₅NO₄: 261.1001. Found: 261.1035; Anal. Calcd C₁₄H₁₅NO₄: C, 64.36, H, 5.79, N, 5.36. Found: C, 64.38, H, 5.96, N, 5.39.

Indole-3-acetic Acid (57)



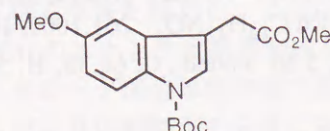
エステル (56; 159 mg, 609 μ mol) の MeOH (3 ml) 溶液に KOH (160 mg, 2.85 mmol) および H_2O (0.5 ml) を加え, 90 $^\circ\text{C}$ で 2 h 撹拌した. 冷後, Et_2O を用いて抽出した. 分離後水層に濃塩酸を加えて酸性とし, Et_2O で抽出後飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO_4 で乾燥した. 減圧下溶媒留去し indole-3-acetic acid (57) を無色固体として 105 mg (98%) 得た. 57 を H_2O より再結晶し無色粉状晶として得た. mp 163-165 $^\circ\text{C}$ (decomp.). (H_2O) [lit.^{3c)} mp 164-166 $^\circ\text{C}$ (decomp.)]. 諸スペクトルデータは報告値^{3c)}と一致した.

N-(*tert*-Butoxy)carbonyl-2-iodo-4-methoxyaniline (58)



N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-methoxyaniline (3.614 g, 16.2 mmol) の THF (60 ml) 溶液に -74 $^\circ\text{C}$ で 1.5 M $t\text{BuLi}$ -cyclohexane 溶液 (27.0 ml, 40.5 mmol) を加え 30 min 撹拌した. -20 $^\circ\text{C}$ で 1 h 撹拌した後 -74 $^\circ\text{C}$ に冷却し, I_2 (4.52 g, 17.8 mmol) の THF (20 ml) 溶液をゆっくり加えた. -10 $^\circ\text{C}$ に昇温し 1 h 撹拌した後, 飽和 NaHCO_3 水溶液と H_2O を加え室温まで戻し Et_2O で抽出した. 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付し, AcOEt -hexane (1 : 20 ~ 1 : 8 v/v) の低極性流分より黄色固体のヨウ素体 (58; 2.204 g, 39%) を得, 高極性流分より黄色固体である原料の *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-methoxyaniline (1.175 g, 33%) を得た. 58 を hexane より再結晶し無色針状晶を得た. mp 48-50 $^\circ\text{C}$ (hexane); IR (film) ν : 3346, 1699, 1599, 1510, 1475, 1255, 1160, 1017 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 6.85 (dd, 1H, $J=8.9, 2.8$ Hz), 6.57 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 3.73 (s, 3H), 1.51 (br s, 9H); MS m/z : 349 (M^+), 293 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_3$: 349.0175. Found: 349.0186; Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{INO}_3$: C, 41.28, H, 4.62, I, 36.34, N, 4.01. Found: C, 41.29, H, 4.60, I, 36.50, N, 4.00.

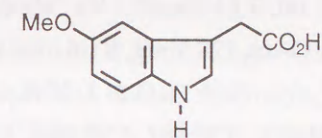
Methyl 1-(*tert*-Butoxy)carbonyl-5-methoxyindole-3-acetate (60)



N-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-iodo-4-methoxyaniline (58; 512 mg, 1.47 mmol) の DMF (3 ml) 溶液

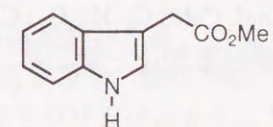
に 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran (4; 356 ml, 2.93 mmol), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (767 μl , 4.40 mmol), BnNEt_3Cl (334 mg, 1.47 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9.9 mg, 44 μmol) を加え, 室温で 10 min 撹拌した後, 80 $^\circ\text{C}$ に昇温し 6 h 撹拌した. 冷後 Et_2O および H_2O を加え飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した. 残留物を CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液とし氷冷下 TFA (0.3 ml) を加え室温で 20 min 撹拌した. 再び氷冷とし飽和 NaHCO_3 水溶液を加え中和した後 Et_2O を加え, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt -hexane (1 : 10 ~ 1 : 6 v/v) の流分よりエステル (60; 355 mg, 76%) を淡黄色油状物として得た. 60 を hexane より再結晶し無色針状晶を得た. mp 65-66 $^\circ\text{C}$ (hexane); IR (film) ν : 1730, 1614, 1601, 1480, 1451, 1384, 1273, 1155, 1077 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (br d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.54 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 6.93 (dd, 1H, $J=9.0, 2.4$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (br s, 2H), 1.65 (br s, 9H); MS m/z : 319 (M^+), 263 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 319.1420. Found: 319.1425; Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 63.94, H, 6.63, N, 4.39. Found: C, 64.01, H, 6.72, N, 4.28.

5-Methoxyindole-3-acetic Acid (61)



エステル (60; 59.6 mg, 187 μmol) の 1,4-dioxane (4 ml) 溶液に 10% HCl 水溶液 (3 ml) を加え, 80 $^\circ\text{C}$ で 1 h 撹拌した. 冷後, 氷冷下 20% NaOH 水溶液を用いてアルカリ性とし, Et_2O を用いて抽出した. 分離後水層に濃塩酸を加えて酸性とし, Et_2O で抽出後飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO_4 で乾燥した. 減圧下溶媒留去しカルボン酸 (61; 36.9 mg, 96%) を灰色固体として得た. 61 を H_2O より再結晶し無色粉状晶を得た. mp 145 $^\circ\text{C}$ (decomp.) (H_2O) [lit.^{3a)} mp 145-147 $^\circ\text{C}$ (decomp.)]; IR (Nujol) ν : 3356, 1694, 1673, 1587, 1489, 1214 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 7.23 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.76 (dd, 1H, $J=9.2, 2.4$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 2H); MS m/z : 205 (M^+), 160 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$: 205.0739. Found: 205.0733.

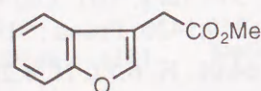
Methyl Indole-3-acetate (6)



2-Iodoaniline (46; 1.00 g, 4.57 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran (4; 1.11 ml, 9.13 mmol), NaHCO_3 (1.15 g, 13.7 mmol), LiCl (96.9 mg, 2.29 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30.8 mg, 137 μmol) を加え, 室温で 10 min 撹拌した後, 105 $^\circ\text{C}$ に昇温し 25 h 撹

拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、Et₂O で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g) に付し、AcOEt-hexane (1:4 v/v) の流分より黄褐色油状の (**6**; 371 mg, 43%) を得た。IR (film) ν : 3410, 1729, 1457, 1434, 1163, 1010, 740 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.08 (br s, 1H, exchangeable with D₂O), 7.61 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.34 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 7.20 (td, 1H, *J*=7.5, 1.5 Hz), 7.14 (td, 1H, *J*=7.4, 1.5 Hz), 7.13 (s, 1H), 3.79 (d, 2H, *J*=0.7 Hz), 3.70 (s, 3H); MS *m/z*: 189 (M⁺), 130 (100%); HRMS Calcd C₁₁H₁₁NO₂: 189.0790. Found: 189.0784; Anal. Calcd C₁₁H₁₁NO₂: C, 69.83, H, 5.86, N, 7.40. Found: C, 69.98, H, 6.02, N, 7.30.

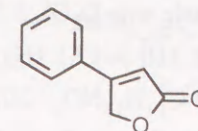
Methyl Benzo[b]furan-3-acetate (**7**)



2-Iodophenol (**62**; 1.026 g, 4.664 mmol) の DMF (12 ml) 溶液に 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran (**4**; 0.85 ml, 7.01 mmol), ¹Pr₂NEt (1.62 ml, 9.30 mmol), BnNEt₃Cl (1.062 g, 4.662 mmol) および Pd(OAc)₂ (20.9 mg, 93.1 μmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、70 °C に昇温し 6 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥した後減圧下溶媒留去し、粗製の methyl 2,3-dihydro-2-methoxybenzo[b]furan-3-acetate (**63**; 1.14 g) を得た。**63**; IR (film) ν : 1738 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.28-7.10 (m, 2H), 6.89 (br t, 2H, *J*=7.4 Hz), 5.65 (d, 0.4H, *J*=5.9 Hz), 5.36 (d, 0.6H, *J*=1.7 Hz), 3.89-3.39 (m, 1H), 3.75 (s, 1.2H), 3.72 (s, 1.8H), 3.52 (s, 1.8 H), 3.48 (s, 1.2 H), 2.91 (d, 0.8 H, *J*=5.8 Hz), 2.59 (d, 1.2 H, *J*=7.8 Hz).

粗製の **63** (1.14 g) の CH₂Cl₂ (15 ml) 溶液に氷冷下 BF₃·OEt₂ (1.72 ml, 14.0 mmol) を加え、室温で 9 h 攪拌した。再び氷冷し、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え中和した後、セライトを用いて濾過し、濾液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、AcOEt-hexane (1:8 v/v) の流分より淡黄色油状のエステル (**7**; 566.7 mg, 64%) を得た。IR (film) ν : 1741, 1453, 1436, 1278, 1165, 1097, 1009, 744 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.63 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H, *J*=7.0, 1.8 Hz), 7.48 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 7.31 (td, 1H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 7.25 (td, 1H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.71 (br s, 2H); MS *m/z*: 190 (M⁺), 131 (100%); HRMS Calcd C₁₁H₁₀O₃: 190.0630. Found: 190.0640; Anal. Calcd C₁₁H₁₀O₃: C, 69.46, H, 5.30. Found: C, 69.48, H, 5.31. 諸スペクトルデータは報告値^{4d)}と一致した。

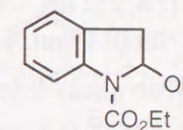
β-Phenyl-γ-butenolide (**5**)



Iodobenzene (1.12 g, 5.48 mmol) の DMF (5.5 ml) 溶液に 2,5-dihydro-2,5-dimethoxyfuran (**4**; 1.33 ml, 11.0 mmol), ¹Pr₂NEt (1.43 ml, 8.22 mmol), BnNEt₃Cl (1.25 g, 5.48 mmol) および Pd(OAc)₂ (36.9 mg, 164 μmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 °C に昇温し 4 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g) に付し Et₂O-hexane (1:10 ~ 1:6 v/v) の流分より淡黄色油状の付加体混合物 (1.12 g, 99%) を得た。この一部 (206 mg, 1.00 mmol) を THF (5 ml)-35% HClO₄ (5 ml) 混合溶液とし 100 °C で 40 h 加熱した。再び氷冷とし飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え中和した後 CH₂Cl₂ を加え、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13 g) に付し、AcOEt-hexane (1:3 v/v) の流分より無色固体のブテノリド (**5**; 87.8 mg, 55%) を得た。再結晶し無色針状晶を得た。mp 93-93.5 °C (Et₂O, hexane) [lit.²⁾ mp 92-93.5 °C (acetone, hexane)]; IR (Nujol) ν : 1790, 1744, 1621 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.66-7.44 (m, 5H), 6.38 (t, 1H, *J*=1.8 Hz), 5.23 (d, 2H, *J*=1.8 Hz); MS *m/z*: 160 (M⁺), 131 (100%); HRMS Calcd C₁₀H₈O₂: 160.0524. Found: 160.0533; Anal. Calcd C₁₀H₈O₂: C, 74.99, H, 5.03. Found: C, 75.23, H, 5.18. 諸スペクトルデータは報告値²⁾と一致した。

第2節 第2章の実験

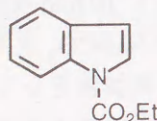
1-Ethoxycarbonyl-2,3-dihydro-2-hydroxyindole (**73**)



カルバメート (**49**; 305 mg, 1.05 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に vinylene carbonate (**8**; 0.13 ml, 2.10 mmol), ¹Pr₂NEt (0.27 ml, 1.57 mmol), BnNEt₃Cl (239 mg, 1.05 mmol) および Pd(OAc)₂ (7.1 mg, 31 μmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、75 °C に昇温し 21 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、AcOEt-hexane (1:4 ~ 1:3 v/v) の流分より無色固体のインドリン (**73**; 150 mg, 72%) を得た。**73** を benzene より再結晶し無色針状晶として得た。mp 103.5-105 °C (benzene) [lit.^{7d)} 107-108 °C]; IR (Nujol) ν : 3434, 1694 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (br s, 0.43H), 7.47 (br s, 0.57H), 7.19 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 7.00 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 6.03 (br s, 1H), 4.37

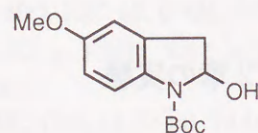
(br s, 2H), 4.00 (br s, 0.57H, exchangeable with D₂O), 3.38 (dd, 1H, $J=17.1, 7.3$ Hz), 3.26 (br s, 0.43H, exchangeable with D₂O), 3.01 (d, 1H, $J=17.1$ Hz), 1.42 (br s, 3H); MS m/z : 207 (M⁺, 100%), 134, 117, 106, 91; HRMS Calcd C₁₁H₁₃NO₃: 207.0895. Found: 207.0877; Anal. Calcd C₁₁H₁₃NO₃: C, 63.76, H, 6.32, N, 6.76. Found: C, 63.76, H, 6.39, N, 6.77. 得られたスペクトルデータは報告値^{7d,i)}と一致した。

1-Ethoxycarbonylindole (9)



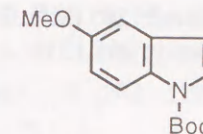
インドリン (**73**; 149 mg, 0.72 mmol) の EtOH (3 ml) 溶液に TsOH (7 mg, 36 μ mol) を加え、室温で 13 h 攪拌した。減圧下溶媒留去した後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g) に付し、AcOEt-hexane (1:6 v/v) の流分より黄褐色油状のインドール (**9**; 110 mg, 81%) を得た。IR (film) ν : 1737 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.17 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 4.49 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.47 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); MS m/z : 189 (M⁺, 100%), 130, 117; HRMS Calcd C₁₁H₁₁NO₂: 189.0790. Found: 189.0797. 得られたスペクトルデータは報告値^{7d,i)}と一致した。

1-(tert-Butoxy)carbonyl-2,3-dihydro-2-hydroxy-5-methoxyindole (76)



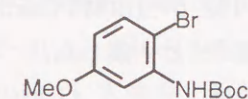
カルバメート (**58**; 232 mg, 0.664 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に vinylene carbonate (**8**; 84 μ l, 1.33 mmol), ⁱPr₂NEt (0.17 ml, 0.996 mmol), BnNEt₃Cl (151 mg, 0.664 mmol) および Pd(OAc)₂ (4.5 mg, 20 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、75 °C に昇温し 17 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、AcOEt-hexane (1:4 v/v) の流分より淡黄色油状のインドリン (**76**; 141 mg, 80%) を得た。IR (film) ν : 3454, 1681 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.12 (s, 1H), 6.84-6.65 (m, 2H), 5.96 (br d, 1H, $J=7.1$ Hz), 4.16-4.00 (m, 1H, exchangeable with D₂O), 3.35 (dd, 1H, $J=17.1, 7.1$ Hz), 2.92 (dd, 1H, $J=16.9, 2.3$ Hz); MS m/z : 265 (M⁺, 247, 209, 147 (100%), 57; HRMS Calcd C₁₄H₁₉NO₄: 265.1314. Found: 265.1339.

1-(tert-Butoxy)carbonyl-5-methoxyindole (77)



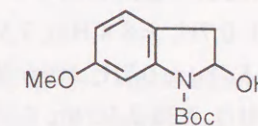
76 を **9** と同一の条件下処理することにより得られた。IR (film) ν : 1730, 1615 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.92 (dd, 1H, $J=9.0, 2.4$ Hz), 6.49 (dd, 1H, $J=3.7, 0.7$ Hz), 3.85 (s, 3H), 1.66 (s, 9H); MS m/z : 247 (M⁺, 191 (100%), 147, 132, 57; HRMS Calcd C₁₄H₁₇NO₃: 247.1208. Found: 247.1200. 諸スペクトルデータは報告値^{7m)}と一致した。

N-(tert-Butoxy)carbonyl-2-bromo-5-methoxyaniline (78)



N-(^tButoxycarbonyl)-2-methoxyaniline (720 mg, 3.23 mmol) の THF (15 ml) 溶液に -72 °C で conc. H₂SO₄ を 2 滴 および 99% NBS (581 mg, 3.23 mmol) を加え 1 h 攪拌した。Na₂CO₃ (200 mg) 加えた後室温に昇温し Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、Et₂O で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、AcOEt-hexane (1:20 v/v) の流分より黄褐色油状のプロム体 (**78**; 259 mg, 27%) を得た。IR (film) ν : 3414, 1735, 1589 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (d, 1H, $J=2.9$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.99 (br s, 1H, exchangeable with D₂O), 6.48 (dd, 1H, $J=8.8, 2.9$ Hz), 3.81 (s, 3H), 1.54 (s, 9H); MS m/z : 303 (M⁺, ⁸¹Br), 301 (M⁺, ⁷⁹Br), 57 (100%); HRMS Calcd C₁₂H₁₆⁷⁹BrNO₃: 301.0313. Found: 301.0315.

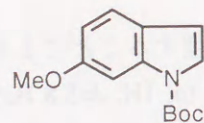
1-(tert-Butoxy)carbonyl-2,3-dihydro-2-hydroxy-6-methoxyindole (79)



プロム体 (**78**; 58.4 mg, 0.193 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に vinylene carbonate (**8**; 25 μ l, 0.39 mmol), ⁱPr₂NEt (0.05 ml, 0.29 mmol), BnNEt₃Cl (44 mg, 0.193 mmol), TFP (6.7 mg, 29 μ mol) および Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 10 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 °C に昇温し 24 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g) に付し、AcOEt-hexane (1:3 v/v) の流分より淡黄色固体のインドリン (**79**; 8.7 mg, 17%) を得た。IR (film) ν : 3446, 1684, 1618, 1597 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.26 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.52 (dd, 1H, $J=8.4, 2.2$ Hz), 6.08-5.88 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 1H, exchangeable with D₂O), 3.79 (s, 3H), 3.28 (dd, 1H, $J=16.9, 7.7$ Hz), 2.91 (dd, 1H,

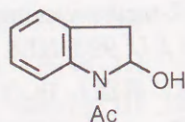
$J=16.5, 1.1$ Hz), 1.62 (s, 9H); MS m/z : 265 (M^+), 247, 209, 191, 147, 132, 57 (100%); HRMS Calcd $C_{14}H_{14}NO_4$: 265.1314. Found: 265.1318.

1-(*tert*-Butoxy)carbonyl-6-methoxyindole (80)



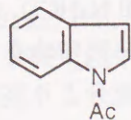
79 を **9** と同一の条件下処理することにより得られた。IR (film) ν : 1735, 1618 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82-7.71 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.86 (dd, 1H, $J=8.5, 2.2$ Hz), 6.49 (dd, 1H, $J=3.9, 0.6$ Hz), 3.88 (s, 3H), 1.67 (s, 9H); MS m/z : 247 (M^+), 191 (100%), 147, 132, 57; HRMS Calcd $C_{14}H_{17}NO_3$: 247.1208. Found: 247.1196. 諸スペクトルデータは報告値^{7m)}と一致した。

1-Acetyl-2,3-dihydro-2-hydroxyindole (82)



アセテート (**81**; 69 mg, 0.25 mmol) の DMF (1.5 ml) 溶液に vinylene carbonate (**8**; 24 μ l, 0.37 mmol), iPr_2NEt (65 μ l, 0.37 mmol), LiCl (32 mg, 0.75 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (2.8 mg, 13 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、75 $^{\circ}C$ に昇温し 53 h 攪拌した。冷後 Et_2O , H_2O を加え飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、AcOEt-hexane (1:6 v/v) の流分より淡黄色油状のインドール (**83**; 8.2 mg, 21%) を得、AcOEt-hexane (1:1 v/v) の流分より淡黄色固体のインドリン (**82**; 17.2 mg, 39%) を得た。**82** を benzene より再結晶し無色針状晶として得た。mp 157-158 $^{\circ}C$ (benzene); 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.10 (d, 0.7H, $J=8.4$ Hz), 7.51 (d, 0.3H, $J=7.7$ Hz), 7.32-7.02 (m, 3H), 6.15 (d, 0.3H, $J=6.6$ Hz), 5.78 (d, 0.7H, $J=6.6$ Hz), 3.55 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 3.45 (dd, 0.7H, $J=7.2, 7.0$ Hz), 3.38-3.30 (m, 0.3H), 3.00 (d, 0.7H, $J=17.2$ Hz), 2.92 (d, 0.3H, $J=17.2$ Hz), 2.45 (s, 0.9H), 2.38 (s, 2.1H); MS m/z : 177 (M^+), 159, 135, 117 (100%), 106; HRMS Calcd $C_{10}H_{11}NO_2$: 177.0790. Found: 177.0786; Anal. Calcd $C_{10}H_{11}NO_2$: C, 67.78, H, 6.26, N, 7.90. Found: C, 67.85, H, 6.21, N, 8.04.

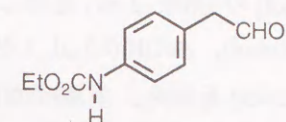
1-Acetylindole (83)



82 を **9** と同一の条件下処理することにより得られた。IR (film) ν : 1710 cm^{-1} ; 1H -NMR

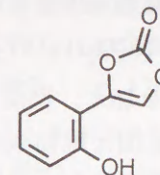
(300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.44 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.57 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.36 (td, 1H, $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.27 (td, 1H, $J=7.7, 1.1$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 2.65 (s, 3H); MS m/z : 159 (M^+), 117 (100%); HRMS Calcd $C_{10}H_{11}NO$: 159.0684. Found: 159.0700. 得られた諸スペクトルデータは報告値^{7c,e,k)}と一致した。

***N*-Ethoxycarbonyl-4-amino-phenylacetaldehyde (85)**



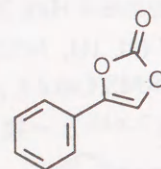
N-Ethoxycarbonyl-4-iodoaniline (296 mg, 1.02 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に vinylene carbonate (**8**; 129 μ l, 2.03 mmol), iPr_2NEt (0.27 ml, 1.53 mmol), $BnNEt_3Cl$ (232 mg, 1.02 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (6.8 mg, 31 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、83 $^{\circ}C$ に昇温し 17 h 攪拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、AcOEt-hexane (1:4 v/v) の流分より淡黄色油状のアルデヒド (**85**; 47 mg, 21%) を得た。IR (film) ν : 3328, 1716 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 9.72 (t, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.40 (br d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.12 (br d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.87 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 4.22 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.63 (d, 2H, $J=2.0$ Hz), 1.30 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 207 (M^+), 178 (100%), 106.

2-Oxo-4-(2-hydroxyphenyl)-1,3-dioxol-4-ene (86)



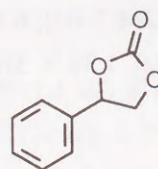
2-Iodophenol (**62**; 134 mg, 0.61 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に vinylene carbonate (**8**; 58 μ l, 0.92 mmol), iPr_2NEt (0.16 ml, 0.92 mmol), LiCl (78 mg, 1.83 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (6.9 mg, 31 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 $^{\circ}C$ に昇温し 24 h 攪拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、AcOEt-hexane (1:3 v/v) の流分より淡黄色固体のビニレンカーボネート (**86**; 31.1 mg, 29%) を得た。**86** を benzene より再結晶し無色針状晶として得た。mp 147-149 $^{\circ}C$ (benzene); IR (Nujol) ν : 3338, 1790, 1729 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.26 (td, 1H, $J=7.7, 3.3$ Hz), 7.04 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 5.78 (s, 1H, exchangeable with D_2O); MS m/z : 178 (M^+), 105, 78 (100%); HRMS Calcd $C_9H_6O_4$: 178.0266. Found: 178.0253; Anal. Calcd $C_9H_6O_4$: C, 60.68, H, 3.39. Found: C, 60.48, H, 3.46.

2-Oxo-4-phenyl-1,3-dioxol-4-ene (87)



Iodobenzene (64; 202 mg, 0.99 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に vinylene carbonate (8; 189 μ l, 2.97 mmol), i Pr₂NEt (0.52 ml, 2.97 mmol), AcOH (85 μ l, 1.49 mmol), Ph₃P (15.6 mg, 59 μ mol) および Pd(OAc)₂ (6.7 mg, 30 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、70 °C に昇温し 16 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 10 ~ 1 : 6 v/v) の流分より無色固体のビニレンカーボネート (87; 23 mg, 14%) を得た。IR (film) ν : 1801 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.50-7.40 (m, 5H), 7.33 (s, 1H); MS m/z : 162 (M⁺), 90 (100%); HRMS Calcd C₉H₆O₃ : 162.0317. Found: 162.0364.

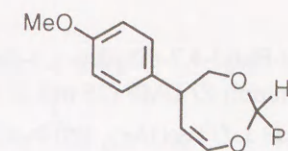
2-Oxo-4-phenyl-1,3-dioxolane (88)



Iodobenzene (64; 213 mg, 1.04 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に vinylene carbonate (8; 133 μ l, 2.09 mmol), Et₃N (0.44 ml, 3.13 mmol), 88% HCO₂H (187 μ l, 1.57 mmol), BnNEt₃Cl (238 mg, 1.04 mol) および Pd(OAc)₂ (7.0 mg, 31 μ mol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 °C に昇温し 16 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状のカーボネート (88; 42 mg, 25%) を得た。IR (film) ν : 1810 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.49-7.35 (m, 5H), 5.68 (t, 1H, J =8.1 Hz), 4.80 (t, 1H, J =8.4 Hz), 4.35 (t, 1H, J =8.4 Hz); MS m/z : 164 (M⁺), 90 (100%); HRMS Calcd C₉H₈O₃ : 164.0473. Found: 164.0439.

第3節 第3章第1節の実験

5-(4-Anisyl)-2-phenyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (96)



4-Iodoanisole (95; 372 mg, 1.70 mmol) と 2-phenyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (94; 200 mg, 1.14 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に、 i Pr₂NEt (0.59 ml, 3.41 mmol), Ph₃P (35.8 mg, 0.136 mmol), Pd(OAc)₂ (7.7 mg, 0.034 mmol) を加え、密閉容器中 84 °C で 4 h 加熱攪拌した。冷後、Et₂O を加え、H₂O、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g) に付し、benzene-hexane (1 : 2 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (96; 250.3 mg, 83%) を得た。IR (film) ν : 1644 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.62-7.32 (m, 5H), 7.20 (br d, 2H, J =8.8 Hz), 6.88 (br d, 2H, J =8.8 Hz), 6.51 (dd, 1H, J =7.6, 2.9 Hz), 5.56 (s, 1H), 4.99 (ddd, 1H, J =7.3, 2.2, 1.2 Hz), 4.29-3.80 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (t, 1H, J =10.5 Hz).

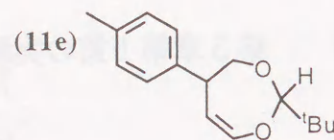
96 の酸加水分解反応

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (96; 33 mg, 0.12 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、1.5 N H₂SO₄ 水溶液 (1 ml) を 0 °C で加え、室温に昇温し 3 h 攪拌した。AcOEt を加え、H₂O、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状の 4-(4-anisyl)-2-hydroxytetrahydrofuran (97; 3 mg, 13%) を得た。IR (film) ν : 3406 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.30-7.12 (m, 2H), 6.86 (br d, 2H, J =8.6 Hz), 5.78-5.60 (m, 1H), 4.60-3.18 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.88-1.68 (m, 2H).

96 の Birch 還元反応

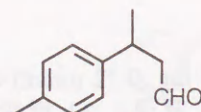
ジオキセピン (96; 86.7 mg, 0.307 mmol) の THF (1 ml)-liq.NH₃ (15 ml) の混合溶液に、-33 °C で Na (71 mg, 3.07 mmol) を少量づつ加えた。青色が消失するまで 1 h 攪拌し、NH₄Cl を加え liq.NH₃ を留去した。Et₂O を加え、H₂O、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 3 v/v) の流分よりアルデヒド (12c; 29 mg, 49%) を得、AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より 4-(4-anisyl)-2-hydroxytetrahydrofuran (97; 5.9 mg, 11%) を得た。12c の諸スペクトルデータは後述した。

2-*tert*-Butyl-5-(4-tolyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (11e)

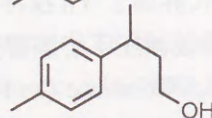


2-*tert*-Butyl-4,7-dihydro-1,3-dioxepin (**99**; 1.064 g, 6.82 mmol) と 4-iodotoluene (2.231 g, 19.23 mmol) の DMF (25 ml) 溶液に $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.56 ml, 20.46 mmol), BnNEt_3Cl (1.062 g, 4.662 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.9 mg, 0.93 mmol) を加え、室温で 10 min 撹拌した後、80 °C に昇温し 9 h 撹拌した。冷後 Et_2O , H_2O を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し benzene-hexane (1 : 2 v/v) の流分より淡黄色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11e**; 567 mg, 64%) を得た。IR (film) ν : 1646, 1512, 1482, 1459, 1398, 1362, 1297, 1210, 1141, 1107, 1043, 955, 813 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (s, 4H), 6.44 (dd, 1H, $J=7.3, 2.9$ Hz), 4.87 (t, 0.15H, $J=7.3$ Hz), 4.79 (dt, 0.85H, $J=7.3, 1.7$ Hz), 4.33 (s, 0.15H), 4.20 (s, 0.85H), 4.07 (ddd, 0.85H, $J=11.7, 5.5, 1.1$ Hz), 3.83 (ddt, 0.85H, $J=11.0, 5.5, 2.6$ Hz), 3.71 (br dd, 0.15H, $J=11.0, 2.6$ Hz), 3.54 (br dd, 0.15H, $J=5.5, 2.6$ Hz), 3.13 (t, 1H, $J=11.6$ Hz), 2.33 (s, 3H), 0.98 (s, 9H); MS m/z : 246 (M^+), 160 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 246.1620. Found: 246.1598; Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 78.01, H, 9.00. Found: C, 78.30, H, 9.10.

3-(4-Tolyl)butanal (12a)



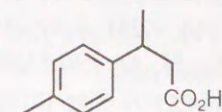
3-(4-Tolyl)butanol (101a)



ジオキセピン (**11e**; 78.2 mg, 0.318 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) の混合溶液に、-33 °C で Na (73 mg, 3.18 mmol) を少量ずつ加えた。青色が消失するまで 1 h 撹拌し、 NH_4Cl を加え liq. NH_3 を留去した。 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 36 mg, 70%) を得、 Et_2O -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**101a**; 3.9 mg, 7.5%) を得た。**12a**; IR (film) ν : 1708, 1514, 1453, 1414, 1293, 815 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 9.69 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.11 (s, 4H), 3.29 (br qu, 1H, $J=7.3$ Hz), 2.74-2.54 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 162 (M^+), 119 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$: 162.1045. Found: 162.1030; Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 81.44, H, 8.70. Found: C, 81.55, H, 8.89.
101a; IR (film) ν : 3342, 1513, 1453, 1044, 815 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.10 (s, 4H), 3.53 (br t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.02-2.61 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (br q, 2H, $J=6.4$ Hz), 1.47

(br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.25 (d, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 164 (M^+), 119 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: 164.1201. Found: 164.1212; Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: C, 80.44, H, 9.82. Found: C, 80.44, H, 9.67.

3-(4-Tolyl)butyric acid (Rupe's Acid) (102)

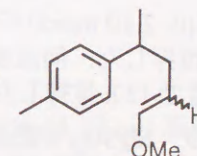


ジオキセピン (**11e**; 202 mg, 0.821 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (20 ml) の混合溶液に、-33 °C で Li (48 mg, 6.92 mmol) を少量ずつ加えた。青色が消失するまで 1 h 撹拌し、 NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去した。 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物 (155.5 mg) の acetone (3 ml) 溶液に Jones 試薬を 0 °C で加え 1.5 h 撹拌した。 $^i\text{PrOH}$ を加え室温に昇温し、 Et_2O および H_2O を加え、水層を酸性にした後 Et_2O で抽出した。飽和 NaCl 水溶液で洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し、 AcOEt -hexane- AcOH (100 : 400 : 1 v/v/v) の流分より無色固体のカルボン酸 (**102**; 99.5 mg, 68%) を得た。IR (Nujol) ν : 1701, 1516, 815 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 10.57 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 7.11 (s, 4H), 3.36-3.04 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 178 (M^+), 119 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994. Found: 178.0998.

アルデヒド (**12a**) のアルコール (**101a**) への変換

アルデヒド (**12a**; 32.3 mg, 0.199 mmol) の MeOH (3 ml) 溶液に、0 °C で NaBH_4 (9.0 mg, 0.239 mmol) を加え 2 h 撹拌した。 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、 AcOEt -hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**101a**; 28.7 mg, 88%) を得た。

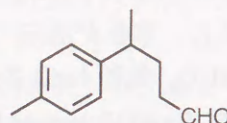
1-Methoxy-4-(4-tolyl)-1-pentene (106)



Methoxymethyltriphenylphosphonium chloride (162 mg, 473 mmol) の THF (3 ml) 溶液に、室温で $^i\text{BuOK}$ (46 mg, 410 μmol) を加え 20 min 撹拌した。-78 °C に冷却しアルデヒド (**12a**; 51.0 mg, 315 μmol) の THF (2 ml) 溶液を加え、再び室温に昇温し 14 h 撹拌した。 H_2O を加え、 Et_2O で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残

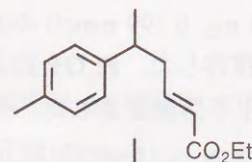
留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 50 v/v) の流分より無色油状のメチルエノールエーテル (**106**; 46.7 mg, 78%) を得た. IR (film) ν : 1655, 1513, 1454, 1209, 1109, 815 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.10 (s, 2.4H), 7.09 (s, 1.6H), 6.25 (br d, 0.6H, J =12.7 Hz), 5.85 (dt, 0.4H, J =6.1, 1.2 Hz), 4.63 (dt, 0.6H, J =12.7, 7.8 Hz), 4.25 (td, 0.4H, J =7.1, 6.1 Hz), 3.54 (s, 1.8H), 3.45 (s, 1.2H), 2.84-2.50 (m, 1H), 2.42-2.04 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (d, 1.2H, J =6.6 Hz), 1.22 (d, 1.8H, J =6.8 Hz); MS m/z : 190 (M⁺), 119 (100%); HRMS Calcd C₁₃H₁₈O: 190.1358. Found: 190.1356. 更に Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の原料のアルデヒド (**12a**; 11.2 mg, 22%) を得た.

4-(4-Tolyl)pentanal (**107**)

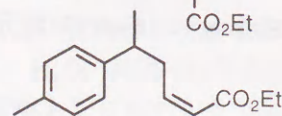


メチルエノールエーテル (**106**; 46.7 mg, 246 μ mol) の THF (2.5 ml) 溶液に氷冷下で 35% (w/v) HClO₄ 水溶液 (0.5 ml) を加え, 室温で 3 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え中和後, Et₂O で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のホモアルデヒド (**107**; 38.2 mg, 88%) を得た. IR (film) ν : 1723, 1514, 1454, 816 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 9.67 (t, 1H, J =1.5 Hz), 7.08 (s, 4H), 2.81-2.57 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.65 (m, 2H), 1.26 (d, 3H, J =6.8 Hz); MS m/z : 176 (M⁺), 132 (100%); HRMS Calcd C₁₂H₁₆O: 176.1201. Found: 176.1198.

(*E*)-Ethyl-5-(4-tolyl)-2-hexenoate (**110**)



(*Z*)-Ethyl-5-(4-tolyl)-2-hexenoate (**111**)



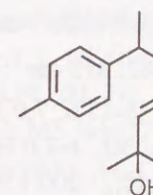
Triethylphosphonoacetate (416 μ l, 2.10 mmol) の THF (5 ml) 溶液に, 氷冷下 60% NaH (72 mg, 1.80 mmol) を加え 40 min 攪拌した. 同温度でアルデヒド (**12a**; 243 mg, 1.50 mmol) の THF (2.5 ml) 溶液を加え, 室温で 12 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え, Et₂O で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 20 v/v) の低極性流分より無色油状の *Z*-不飽和エステル (**111**; 9.4 mg, 2.7%) を得た.

111; IR (film) ν : 1719, 1643, 1514, 1454, 1415, 1195, 1170, 1034, 813 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.11 (s, 4H), 6.10 (dt, 1H, J =11.4, 6.6 Hz), 5.73 (d, 1H, J =11.4 Hz), 4.16 (q, 2H, J =7.0 Hz), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, J =7.2 Hz), 1.27

(d, 3H, J =7.0 Hz); MS m/z : 232 (M⁺), 119 (100%); HRMS Calcd C₁₅H₂₀O₂: 232.1463. Found: 232.1462.

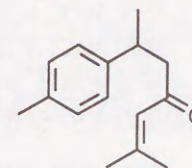
更に高極性流分より無色油状の *E*-不飽和エステル (**110**; 313 mg, 90%) を得た. **110**; IR (film) ν : 1718, 1653, 1514, 1366, 1306, 1264, 1201, 1161, 1044, 980, 815 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.13-7.06 (m, 4H), 6.87 (dt, 1H, J =15.0, 7.7 Hz), 5.79 (d, 1H, J =15.8 Hz), 4.16 (q, 2H, J =7.0 Hz), 2.86 (sex, 1H, J =7.0 Hz), 2.51 (dtd, 1H, J =13.9, 7.0, 1.5 Hz), 2.40 (dtd, 1H, J =15.3, 8.1, 1.5 Hz), 2.32 (s, 3H), 1.27 (t, 3H, J =7.3 Hz), 1.26 (d, 3H, J =7.3 Hz); MS m/z : 232 (M⁺), 119 (100%); HRMS Calcd C₁₅H₂₀O₂: 232.1463. Found: 232.1476; Anal. Calcd C₁₅H₂₀O₂: C, 77.55, H, 8.68. Found: C, 77.52, H, 8.86.

(*E*)-1,1-Dimethyl-5-(4-tolyl)-2-hexen-1-ol (**112**)



E-不飽和エステル (**110**; 81.0 mg, 0.349 mmol) の THF (3 ml) 溶液に -30 °C で 1.14 M MeLi-Et₂O 溶液 (3.06 ml, 3.49 mmol) を加え 2 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温に昇温し, Et₂O で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 8 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**112**; 72.8 mg, 96%) を得た. IR (film) ν : 3370, 1513, 1453, 1372, 1147, 971, 815 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.11-7.05 (m, 4H), 5.59-5.46 (m, 2H), 2.73 (sex, 1H, J =7.0 Hz), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.30 (s, 1H, exchangeable with D₂O), 1.25 (s, 3H), 1.22 (d, 3H, J =7.0 Hz); MS m/z : 218 (M⁺), 200, 119 (100%); HRMS Calcd C₁₅H₂₀: 200.1565. Found: 200.1588; Anal. Calcd C₁₅H₂₂O: C, 82.52, H, 10.16. Found: C, 82.31, H, 10.14.

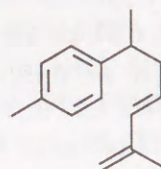
ar-Turmerone (**103**)



アルコール (**112**; 26.0 mg, 0.119 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に 0 °C で MS 4Å (80 mg) と PCC (77.1 mg, 0.358 mmol) を加え, 室温で 3.5 h 攪拌した. フロリジルと Et₂O を加え攪拌した後セライトを用いて濾過し, 濾液を減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 15 v/v) の低極性流分より無色油状の *ar*-turmerone (**103**; 8.2 mg, 32%) を得, 高極性流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 4.2 mg, 22%) を得た. **103**; IR (film) ν : 1685, 1618 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.11 (s, 4H), 6.10-5.98 (m, 1H), 3.42-3.10 (m, 1H), 2.70 (d, 1H, J =1.0 Hz), 2.62 (d, 1H, J =3.2 Hz), 2.31 (s,

3H), 2.11 (d, 3H, $J=1.0$ Hz), 1.86 (d, 3H, $J=1.0$ Hz), 1.24 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 216 (M^+), 83 (100%); HRMS Calcd $C_{15}H_{20}O$: 216.1514. Found: 216.1521. 諸スペクトルデータは報告値³⁸⁾と一致した。

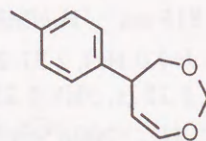
(E)-2-Methyl-6-(4-tolyl)hept-1,3-diene
(Dehydrocurcumene) (105)



アルコール (112; 10.7 mg, 49 μ mol) の Ac_2O (1.5 ml) 溶液を封管中 130 $^{\circ}C$ で 12 h 撹拌した。冷後、減圧下溶媒留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、hexane の流分より無色油状の dehydrocurcumene (105; 7.0 mg, 71%) を得た。IR (film) ν : 1607, 1513, 1451, 964, 882, 812 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.10 (s, 4H), 6.15 (d, 1H, $J=15.6$ Hz), 5.56 (dt, 1H, $J=15.6, 7.0$ Hz), 4.85 (br s, 2H), 2.90-2.59 (m, 1H), 2.44-2.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.79 (t, 3H, $J=1.0$ Hz), 1.23 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 200 (M^+), 119 (100%); HRMS Calcd $C_{15}H_{20}$: 200.1565. Found: 200.1560. 諸スペクトルデータは報告値⁴⁰⁾と一致した。

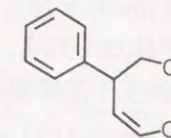
第4節 第3章第2節の実験

5-(4-Tolyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (11a)



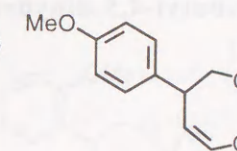
4,7-Dihydro-1,3-dioxepin (702 mg, 7.02 mmol) と 4-iodotoluene (510 mg, 2.34 mmol) の DMF (8 ml) 溶液に iPr_2NEt (2.04 ml, 11.7 mmol), $BnNEt_3Cl$ (533 mg, 2.34 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (26.3 mg, 0.117 mmol) を加え、室温で 10 min 撹拌した後 80 $^{\circ}C$ に昇温し 16 h 撹拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄、 $MgSO_4$ で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、 Et_2O -hexane (1:20 v/v) の流分より淡黄色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (11a; 373 mg, 84%) を得た。IR (film) ν : 1649, 1512, 1283, 1172, 1044, 1024, 924, 812, 754 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.20-7.10 (m, 4H), 6.45 (dd, 1H, $J=7.3, 2.6$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.92 (ddd, 1H, $J=7.3, 3.7, 0.7$ Hz), 4.83 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 3.96 (dd, 1H, $J=11.6, 4.6$ Hz), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.43 (dd, 1H, $J=11.4, 8.8$ Hz), 2.33 (s, 3H); MS m/z : 190 (M^+), 145 (100%); HRMS Calcd $C_{12}H_{14}O_2$: 190.0994. Found: 190.1003; Anal. Calcd $C_{12}H_{14}O_2$: C, 75.76, H, 7.42. Found: C, 75.87, H, 7.45.

5-Phenyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (11b)



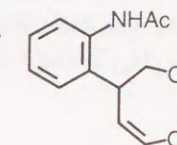
4,7-Dihydro-1,3-dioxepin (637 mg, 6.37 mmol) と iodobenzene (588 mg, 2.12 mmol) の DMF (4 ml) 溶液に iPr_2NEt (1.11 ml, 6.36 mmol), $BnNEt_3Cl$ (483 mg, 2.12 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (11.9 mg, 53 μ mol) を加え、室温で 10 min 撹拌した後、85 $^{\circ}C$ に昇温し 6 h 撹拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄、 $MgSO_4$ で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、 $AcOEt$ -hexane (1:1 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (11b; 243 mg, 49%) を得た。IR (film) ν : 2869, 1469, 1174 cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34-7.31 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 3H), 6.47 (dd, 1H, $J=7.3, 1.8$ Hz), 5.19 (d, 1H, $J=6.7$ Hz), 4.94 (dd, 1H, $J=7.3, 3.7$ Hz), 4.86 (d, 1H, $J=6.7$ Hz), 3.98 (dd, 1H, $J=11.6, 4.3$ Hz), 3.81 (ddd, 1H, $J=10.4, 6.1, 3.7$ Hz), 3.47 (dd, 1H, $J=11.6, 8.5$ Hz); MS m/z : 176 (M^+), 146, 131, 117 (100%); HRMS Calcd $C_{11}H_{12}O_2$: 176.0837. Found: 176.0855; Anal. Calcd $C_{11}H_{12}O_2$: C, 74.98, H, 6.86. Found: C, 74.75, H, 7.00.

5-(4-Anisyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (11c)



4,7-Dihydro-1,3-dioxepin (128 mg, 1.28 mmol) と 4-iodoanisole (200 mg, 0.585 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に iPr_2NEt (0.31 ml, 1.76 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (3.9 mg, 18 μ mol) を加え、室温で 10 min 撹拌した後、78 $^{\circ}C$ に昇温し 17 h 撹拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄、 $MgSO_4$ で乾燥した後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し、 Et_2O -hexane (1:10 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (11c; 68.8 mg, 57%) を得た。 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.16 (br d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.43 (dd, 1H, $J=7.3, 2.2$ Hz), 5.16 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.85 (d, 1H, $J=7.1$ Hz), 4.03-3.64 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H, $J=10.3, 7.8$ Hz); MS m/z : 206 (M^+ , 100%), 161, 148.

5-[2-(N-Acetylamino)phenyl]-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (11d)



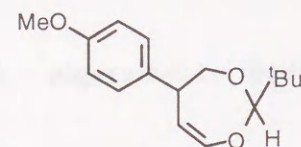
4,7-Dihydro-1,3-dioxepin (637 mg, 6.37 mmol) と 2-iodoacetylaniline (588 mg, 2.12 mmol) の DMF (4 ml) 溶液に iPr_2NEt (1.11 ml, 6.36 mmol), $BnNEt_3Cl$ (483 mg, 2.12 mmol) および

Pd(OAc)₂ (11.9 mg, 53 μmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、85 °C に昇温し 6 h 攪拌した。冷後 Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より淡黄色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11d**; 243 mg, 49 %) を得た。**11d** を AcOEt-hexane より再結晶し無色針状晶として得た。mp 115-117 °C (AcOEt-hexane); IR (Nujol) ν : 3228, 1658 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.88 (br s, 1H, exchangeable with D₂O), 7.81 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.26 (t, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.19 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.12 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 6.46 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.8 Hz), 5.11 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 5.05 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 4.80 (dd, 1H, *J*=7.3, 4.9 Hz), 3.97 (dd, 1H, *J*=12.2, 5.2 Hz), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H, *J*=12.2, 6.1 Hz), 2.17 (s, 3H); MS *m/z*: 233 (M⁺), 160 (100%); HRMS Calcd C₁₃H₁₅NO₃ : 233.1052. Found: 233.1065; Anal. Calcd C₁₃H₁₅NO₃ : C, 66.94, H, 6.48, N, 6.00. Found : C, 67.14, H, 6.58, N, 6.07.

2-*tert*-Butyl-5-(4-tolyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (**11e**)

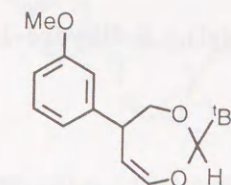
実験の部は、第 7 章第 3 節に記載した。

5-(4-Anisyl)-2-*tert*-butyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (**11f**)



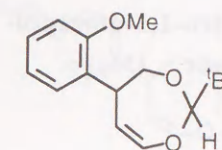
4-Iodoanisole (511 mg, 2.18 mmol) と 4,7-ジヒドロジオキセピン (**99**; 511 mg, 3.28 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に、ⁱPr₂NEt (1.14 ml, 6.55 mmol), Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.066 mmol) を加え、密閉容器中 74 °C で 5 h 加熱攪拌した。冷後、Et₂O を加え、H₂O、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g) に付し、benzene-hexane (1 : 2 v/v) の低極性流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11f**; 412 mg, 72%) を得、高極性流分より 4-iodoanisole (44.0 mg, 8.6%) を得た。IR (film) ν : 1646, 1612, 1511, 1297, 1250, 1107, 1037, 954, 828 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.22 (br d, 0.2H, *J*=8.5 Hz), 7.15 (br d, 1.8 H, *J*=8.6 Hz), 6.83 (br d, 0.2H, *J*=8.6 Hz), 6.39 (dd, 1H, *J*=7.9, 3.1 Hz), 4.88 (t, 0.1H, *J*=7.3 Hz), 4.78 (ddd, 0.9H, *J*=9.8, 2.4, 1.2 Hz), 4.32 (s, 0.1H), 4.20 (s, 0.9H), 3.94-3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 2.7H), 3.78 (s, 0.3H), 3.12 (t, 1H, *J*=11.6 Hz), 0.98 (s, 8.1H), 0.97 (s, 0.9H); MS *m/z*: 262 (M⁺), 176 (100%); HRMS Calcd C₁₆H₂₂O₃ : 262.1569. Found : 262.1614; Anal. Calcd C₁₆H₂₂O₃ : C, 73.25, H, 8.45. Found : C, 73.36, H, 8.34.

5-(3-Anisyl)-2-*tert*-butyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (**11g**)



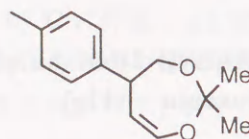
3-Iodoanisole (1.01 g, 4.32 mmol) と 4,7-ジヒドロジオキセピン (**99**; 1.01 g, 6.47 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、ⁱPr₂NEt (2.3 ml, 13.0 mmol), Pd(OAc)₂ (29 mg, 0.130 mmol) を加え、密閉容器中 55 °C で 16 h 加熱攪拌した。冷後、Et₂O を加え、H₂O、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付し、benzene-hexane (1 : 2 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11g**; 916 mg, 81%) を得た。IR (film) ν : 1649, 1602, 1585, 1484, 1267, 1142, 1107, 957, 776, 755, 697 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.24 (t, 1H, *J*=7.6 Hz), 6.82 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 6.79 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 6.78 (s, 1H), 6.41 (dd, 1H, *J*=7.3, 2.4 Hz), 4.80 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.2 Hz), 4.20 (s, 1H), 4.10 (ddd, 1H, *J*=11.6, 5.5, 1.2 Hz), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.16 (t, 1H, *J*=11.6 Hz), 0.98 (s, 9H); MS *m/z*: 262 (M⁺), 176 (100%); HRMS Calcd C₁₆H₂₂O₃ : 262.1569. Found: 262.1608; Anal. Calcd C₁₆H₂₂O₃ : C, 73.25, H, 8.45. Found : C, 73.36, H, 8.53.

5-(2-Anisyl)-2-*tert*-butyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (**11h**)



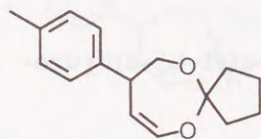
2-Iodoanisole (1.00 g, 4.27 mmol) と 4,7-ジヒドロジオキセピン (**99**; 1.00 g, 6.41 mmol) の DMF (10 ml) 溶液に、ⁱPr₂NEt (2.2 ml, 12.8 mmol), Pd(OAc)₂ (29 mg, 0.128 mmol) を加え、密閉容器中 55 °C で 16 h 加熱攪拌した。冷後、Et₂O を加え、H₂O、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付し、benzene-hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11h**; 397.2 mg, 36%) を得た。**11h** を hexane より再結晶し無色針状晶として得た。mp 74-75 °C (hexane); IR (Nujol) ν : 1649, 1491, 1244, 1142, 1105, 1044, 1029, 758 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.22 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.21 (t, 1H, *J*=7.4 Hz), 6.93 (t, 1H, *J*=7.0 Hz), 6.86 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 6.42 (dd, 1H, *J*=7.3, 3.1 Hz), 4.76 (ddd, 1H, *J*=7.3, 2.4, 1.2 Hz), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15 (ddd, 1H, *J*=11.0, 5.5, 1.2 Hz), 3.81 (s, 3H), 3.07 (t, 1H, *J*=10.9 Hz), 0.98 (s, 9H); MS *m/z*: 262 (M⁺), 176 (100%); HRMS Calcd C₁₆H₂₂O₃ : 262.1569. Found : 262.1570; Anal. Calcd C₁₆H₂₂O₃ : C, 73.25, H, 8.45. Found : C, 73.32, H, 8.53.

2,2-Dimethyl-5-(4-tolyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (11i)



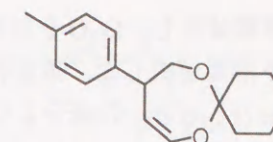
4,7-Dihydro-2,2-dimethyl-1,3-dioxepin (898 mg, 7.02 mmol) と 4-iodotoluene (510 mg, 2.34 mmol) の DMF (8 ml) 溶液に $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.04 ml, 11.7 mmol), BnNEt_3Cl (533 mg, 2.34 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15.7 mg, 0.07 mmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 °C に昇温し 15 h 攪拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 50 v/v) の流分より淡黄色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11i**; 193 mg, 38%) を得た。IR (film) ν : 1649, 1512, 1370, 1213, 1075, 1016, 811, 781, 697 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18-7.11 (m, 4H), 6.19 (dd, 1H, $J=6.6$, 1.8 Hz), 4.92 (ddd, 1H, $J=6.6$, 3.7, 1.1 Hz), 3.95 (dd, 1H, $J=11.7$ Hz), 3.81 (ddd, 1H, $J=12.1$, 5.9, 1.5 Hz), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H); MS m/z : 218 (M^+), 160 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 218.1307. Found: 218.1313; Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 77.03, H, 8.31. Found: C, 77.11, H, 8.32.

5-(4-Tolyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin-2-spiro-1'-cyclopentane (11j)



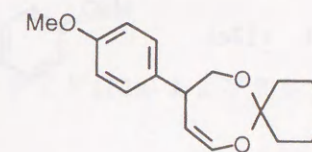
4,7-Dihydro-1,3-dioxepin-2-spiro-1'-cyclopentane (1.081 g, 7.02 mmol) と 4-iodotoluene (510 mg, 2.34 mmol) の DMF (8 ml) 溶液に $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.04 ml, 11.7 mmol), BnNEt_3Cl (533 mg, 2.34 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15.7 mg, 0.07 mmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 °C に昇温し 15 h 攪拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (80 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 50 v/v) の流分より淡黄色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11j**; 362 mg, 63%) を得た。IR (film) ν : 1649, 1334, 1127, 812 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.12 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 6.22 (dd, 1H, $J=6.7$, 1.8 Hz), 4.94 (dd, 1H, $J=6.7$, 3.7 Hz), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.76-3.71 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 4H); MS m/z : 244 (M^+), 145 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 244.1463. Found: 244.1488; Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 78.65, H, 8.25. Found: C, 78.77, H, 8.17.

5-(4-Tolyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin-2-spiro-1'-cyclohexane (11k)



4,7-Dihydro-1,3-dioxepin-2-spiro-1'-cyclohexane (1.179 g, 7.02 mmol) と 4-iodotoluene (510 mg, 2.34 mmol) の DMF (8 ml) 溶液に $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (2.04 ml, 11.7 mmol), BnNEt_3Cl (533 mg, 2.34 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (26.3 mg, 0.117 mmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、80 °C に昇温し 16 h 攪拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 50 v/v) の流分より淡黄色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11k**; 294.5 mg, 49%) を得た。IR (film) ν : 1649, 1512, 1446, 1363, 1274, 1158, 1102, 1014, 918, 811 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.19-7.08 (m, 4H), 6.21 (dd, 1H, $J=6.6$, 1.8 Hz), 4.92 (ddd, 1H, $J=6.4$, 3.7, 1.1 Hz), 3.97 (dd, 1H, $J=12.1$, 10.3 Hz), 3.80 (ddd, 1H, $J=12.1$, 5.5, 1.1 Hz), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H); MS m/z : 258 (M^+), 160 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$: 258.1620. Found: 258.1607; Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 79.03, H, 8.58. Found: C, 79.11, H, 8.57.

5-(4-Anisyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin-2-spiro-1'-cyclohexane (11l)



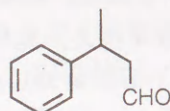
4,7-Dihydro-1,3-dioxepin-2-spiro-1'-cyclohexane (881 mg, 6.89 mmol) と 4-iodoanisole (537 mg, 2.30 mmol) の DMF (3 ml) 溶液に KOAc (2.04 ml, 11.7 mmol), BnNEt_3Cl (554 mg, 2.43 mmol), Ph_3P (15 mg, 57 μmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg, 58 μmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、76 °C に昇温し 13 h 攪拌した。冷後 Et_2O および H_2O を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g) に付し、benzene の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11l**; 510 mg, 81%) を得た。IR (film) ν : 1649 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (br d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.84 (br d, 2H, $J=8.8$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J=6.6$, 1.6 Hz), 4.96-4.85 (m, 1H), 3.99-3.44 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.00-1.25 (m, 10H).

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11a**) のアルデヒド (**12a**) およびアルコール (**101a**) への変換

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11a**; 132 mg, 0.695 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (20 ml) 混合溶液に、-33 °C で Na (76 mg, 3.3 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら

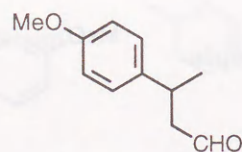
NH₄Cl を加え常圧下溶媒留去し, Et₂O を加え, H₂O, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 75.8 mg, 67%) を得, Et₂O-hexane (1 : 2 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**101a**; 6.4 mg, 5.6%) を得た. 諸スペクトルデータは第 7 章第 3 節に記載したものと一致した.

3-Phenylbutanal (**12b**)



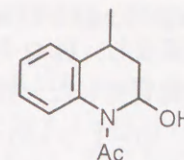
4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11b**; 100 mg, 0.569 mmol) の THF (1 ml)-liq.NH₃ (15 ml) 混合溶液に, -33 °C で Na (131 mg, 5.69 mmol) を加え 1 h 攪拌した. 青い色が消えたら NH₄Cl を加え常圧下溶媒留去し, Et₂O を加え, H₂O, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12b**; 41.3 mg, 49%) を得た.

3-(4-Anisyl)butanal (**12c**)



4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11c**; 68 mg, 0.33 mmol) の THF (1 ml)-liq.NH₃ (20 ml) 混合溶液に, -33 °C で Na (76 mg, 3.3 mmol) を加え 1 h 攪拌した. 青い色が消えたら NH₄Cl を加え常圧下溶媒留去し, Et₂O を加え, H₂O, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12c**; 31.7 mg, 54%) を得た. IR (film) ν : 1722, 1612, 1513, 1248, 1179, 1032, 830 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 9.69 (t, 1H, *J*=2.0 Hz), 7.14 (br d, 2H, *J*=8.8 Hz), 6.84 (br d, 2H, *J*=8.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.32 (sex, 1H, *J*=7.3 Hz), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.29 (d, 3H, *J*=6.8 Hz); MS *m/z*: 178 (M⁺), 135 (100%); HRMS Calcd C₁₁H₁₄O₂: 178.0994. Found: 178.0984; Anal. Calcd C₁₁H₁₄O₂: C, 74.13, H, 7.92. Found: C, 74.22, H, 8.03.

1-Acetyl-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolinol (**12d**)



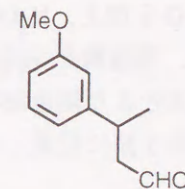
4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11d**; 49 mg, 0.21 mmol) の THF (1 ml)-liq.NH₃ (15 ml) 混合溶液に, -33 °C で Na (146 mg, 6.34 mmol) を加え 2.5 h 攪拌した. 青い色が消えたら NH₄Cl を加え常圧下溶媒留去し, Et₂O を加え, H₂O, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. Et₂O で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**12d**; 21.0 mg, 49%) を得た. **12d** を Et₂O-hexane より再結晶し無色針状晶を得た. mp 82-83 °C (Et₂O-hexane); IR (Nujol) ν : 3396, 1647, 1491, 1372, 1332, 1038 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.26-7.18 (m, 3H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.02 (td, 0.7H, *J*=8.2, 2.7 Hz), 5.98 (td, 0.3H, *J*=6.9, 3.3 Hz), 4.30 (br s, 0.3H, exchangeable with D₂O), 3.94 (br s, 0.7H, exchangeable with D₂O), 2.96 (qt, 0.3H, *J*=6.7, 4.9 Hz), 2.55 (dq, 0.7H, *J*=13.4, 6.7, 3.1 Hz), 2.41 (ddd, 0.7H, *J*=12.8, 7.3, 3.1 Hz), 2.28 (s, 0.9H), 2.22 (s, 2.1H), 2.13 (dt, 0.3H, *J*=13.4, 5.8 Hz), 1.87 (ddd, 0.3H, *J*=13.4, 7.3, 3.7 Hz), 1.36 (d, 2.1H, *J*=6.7 Hz), 1.30 (td, 0.7H, *J*=13.4, 9.2 Hz), 1.24 (d, 0.9H, *J*=7.3 Hz); MS *m/z*: 205 (M⁺), 130 (100%); HRMS Calcd C₁₂H₁₅NO₂: 205.1103. Found: 205.1094.

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11e**) のアルデヒド (**12a**) およびアルコール (**101a**) への変換は, 第 7 章第 3 節に記載した.

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11f**) のアルデヒド (**12c**) への変換

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11f**; 122 mg, 0.466 mmol) の THF (1 ml)-liq.NH₃ (20 ml) 混合溶液に, -33 °C で Na (107 mg, 4.66 mmol) を加え 1 h 攪拌した. 青い色が消えたら NH₄Cl を加え常圧下溶媒留去し, Et₂O を加え, H₂O, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12c**; 54.3 mg, 66%) を得た. 諸スペクトルデータは上述したものと一致した.

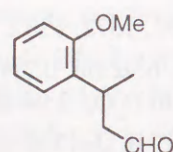
3-(3-Anisyl)butanal (**12e**)



4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11g**; 154 mg, 0.588 mmol) の THF (1 ml)-liq.NH₃ (20 ml)

混合溶液に、 -33°C で Na (135 mg, 5.87 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 ~ 1 : 3 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12e**; 64.2 mg, 61%) を得た。IR (film) ν : 1723, 1602, 1584, 1487, 1264, 1041, 779, 698 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 9.71 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.32-7.15 (m, 1H), 6.85-6.68 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.33 (sex, 1H, $J=6.8$ Hz), 2.70 (dd, 1H, $J=6.4, 1.5$ Hz), 2.66 (dd, 1H, $J=7.8, 2.0$ Hz), 1.31 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 178 (M^+), 135 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994. Found: 178.0987.

3-(2-Anisyl)butanal (**12f**)



4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11h**; 154 mg, 0.588 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (20 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (135 mg, 5.87 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12f**; 85.5 mg, 82%) を得た。IR (film) ν : 1722, 1492, 1462, 1242, 1027, 751 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.70 (t, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.93 (td, 1H, $J=7.3, 1.1$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.74 (q, 1H, $J=7.1$ Hz), 2.72 (ddd, 1H, $J=16.0, 6.6, 2.2$ Hz), 2.59 (ddd, 1H, $J=16.3, 8.1, 2.6$ Hz), 1.30 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); MS m/z : 178 (M^+), 135 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 178.0994. Found: 178.1007; Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 74.13, H, 7.92. Found: C, 73.98, H, 8.00.

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11i**) のアルデヒド (**12a**) への変換

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11i**; 113 mg, 0.518 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (119 mg, 5.18 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 68 mg, 81%) を得た。諸スペクトルデータは第 7 章第 3 節に記載したものと一致した。

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11j**) のアルデヒド (**12a**) への変換

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11j**; 136 mg, 0.518 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (119 mg, 5.18 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 71 mg, 78%) を得た。諸スペクトルデータは第 7 章第 3 節に記載したものと一致した。

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11k**) のアルデヒド (**12a**) およびアルコール (**101a**) への変換

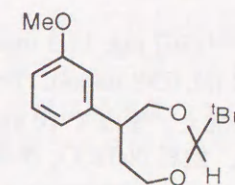
4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11k**; 98 mg, 0.38 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (44 mg, 1.9 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 42.9 mg, 70%) を得、 Et_2O -hexane (1 : 2 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**101a**; 4.9 mg, 7.9%) を得た。諸スペクトルデータは第 7 章第 3 節に記載したものと一致した。

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11l**) のアルデヒド (**12c**) への変換

4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11l**; 149 mg, 0.544 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml)

混合溶液に、 -33°C で Na (125 mg, 5.44 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の低極性流分より無色油状の原料 (**11l**; 4.8 mg, 3.2%) を得、高極性流分より無色油状のアルデヒド (**12c**; 58.9 mg, 61%) を得た。諸スペクトルデータは上述したものと一致した。

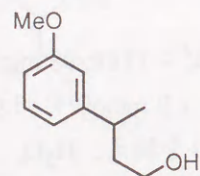
2-tert-Butyl-5-(3-anisyl)-1,3-dioxepin (**113**)



4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11g**; 166 mg, 0.634 mmol) の AcOEt (3 ml) 溶液に水素気

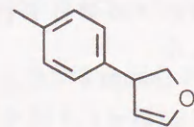
流下 PtO_2 (8.3 mg) を加え、室温で 2 h 攪拌した。セライトを用いて濾過し濾液を減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、benzene-hexane (1:2 v/v) の流分より淡黄色油状のアセタール (**113**; 50 mg, 30%) を得た。IR (film) ν : 1604, 1585, 1484, 1264, 1120, 1068, 1044 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.25-7.20 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 4.35 (s, 0.8H), 4.32 (s, 0.2H), 4.31-4.14 (m, 0.2H), 4.13-4.08 (m, 0.8H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 2.4H), 3.78 (s, 0.6Hz), 3.54 (t, 0.8H, $J=11.6$ Hz), 3.53 (t, 0.2H, $J=11.6$ Hz), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 0.94 (s, 7.2H), 0.92 (s, 1.8Hz); MS m/z : 264 (M^+), 161 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: 264.1725. Found: 264.1680; Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$: C, 72.69, H, 9.15. Found: C, 72.89, H, 9.32.

3-(3-Anisyl)butan-1-ol (101g)



アセタール (**113**; 26.2 mg, 0.099 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (68 mg, 2.98 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、AcOEt-hexane (1:4 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**101g**; 16.0 mg, 90%) を得た。IR (film) ν : 3366, 1599, 1583, 1485, 1454, 1260, 1160, 1042, 698, 662 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.31-7.13 (m, 1H), 6.84-6.66 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.86 (sex, 1H, $J=7.3$ Hz), 1.83 (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 1.35 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.26 (d, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 180 (M^+), 136 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 180.1150. Found: 180.1147; Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 73.30, H, 8.95. Found: C, 73.28, H, 8.92.

2,3-Dihydro-3-(4-tolyl)furan (114)



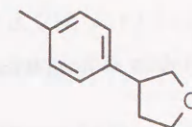
2,5-Dihydrofuran⁸⁶⁾ (867 mg, 11.5 mmol) と 4-iodotoluene (500 mg, 2.29 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.2 ml, 6.88 mmol), BnNEt_3Cl (522 mg, 2.29 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12.9 mg, 0.057 mmol) を加え、室温で 10 min 攪拌した後、 80°C に昇温し 21 h 攪拌した。冷後 Et_2O 、 H_2O を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、benzene-hexane (1:8 ~ 1:2 v/v) の流分より淡黄色油状の 2,3-ジヒドロフラン (**114**; 72 mg, 20%) を得た。IR (film) ν : 1613, 1512, 1137, 1062, 918, 813 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ :

7.11 (s, 4H), 6.50 (dd, 1H, $J=2.5, 2.0$ Hz), 5.05 (t, 1H, $J=2.4$ Hz), 4.62 (dd, 1H, $J=13.0, 11.0$ Hz), 4.23-3.99 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H, $J=10.7, 6.4$ Hz), 3.80-3.74 (m, 1H), 2.31 (s, 3H); MS m/z : 160 (M^+ , 100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}$: 160.0888. Found: 160.0924.

2,3-ジヒドロフラン (**114**) のアルデヒド (**12a**) への変換

2,3-ジヒドロフラン (**114**; 72 mg, 0.45 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (20 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (104 mg, 4.5 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し、 Et_2O -hexane (1:10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12a**; 53 mg, 73%) を得た。諸スペクトルデータは第 7 章第 3 節に記載したものと一致した。

3-(4-Tolyl)tetrahydrofuran (115)



4-methylbenzyl cyanide を原料とする 3 工程を経た合成;

$^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.64 ml, 4.55 mmol) の THF (20 ml) 溶液に -78°C で 1.50 M $^n\text{BuLi}$ -hexane 溶液 (2.8 ml, 4.2 mmol) を徐々に滴下し、 -30°C で 15 min 攪拌した。反応液を再び -78°C に冷却し 4-methylbenzyl cyanide (0.50 ml, 3.78 mmol) を徐々に滴下し、 -30°C に昇温し 30 min 攪拌後再び -78°C に冷却した。ethyleneoxide (1.00 g, 22.7 mmol) の THF (20 ml) 溶液を徐々に滴下し、ゆっくり 0°C に昇温した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え Et_2O で抽出した後、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、AcOEt-hexane (1:2 v/v) の流分より無色油状の 3-cyano-3-(4-tolyl)propanol (504 mg, 76%) を得た。IR (film) ν : 3442, 2242, 1514, 1048, 813 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.21 (s, 4H), 4.05 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.85-3.67 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 1H, exchangeable with D_2O); MS m/z : 175 (M^+), 157, 142 (100%), 130, 117, 103, 91, 77; HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}$: 175.0997. Found: 175.0969.

3-cyano-3-(4-tolyl)propanol (504 mg, 2.88 mmol) の EtOH (5 ml)- H_2O (0.5 ml) 溶液に KOH (500 mg, 8.91 mmol) を加え、 100°C で 16 h 攪拌した。冷後、 Et_2O および H_2O を加え分取し、水層を氷冷下濃塩酸を用いて酸性とし、 CH_2Cl_2 を用いて抽出 (2 回) した。飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒留去し粗カルボン酸 (508 mg) を灰色固体として得た。粗カルボン酸 (508 mg) の benzene (10 ml) 溶液に触媒量の TsOH を加え生成する H_2O を除きながら 110°C で 17 h 攪拌した。冷後、直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、AcOEt-hexane (1:4 v/v) の流分より無色油状の 2-(4-tolyl)- γ -butyrolactone (454 mg, 89%, 2 steps) を得た。IR (film) ν : 1767, 1517, 1453, 1372, 1215, 1150, 1025, 1000, 953, 798 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.17 (s, 4H), 4.47 (td, 1H, $J=9.0, 3.9$ Hz), 4.31 (td,

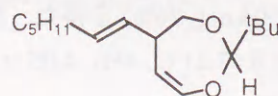
1H, $J=9.0, 6.6$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J=10.3, 8.8$ Hz), 2.88-2.26 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

2-(4-tolyl)- γ -butyrolactone (209 mg, 4.66 mmol) の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液に 1.5 M DIBAL-toluene 溶液 (1.03 ml, 1.54 mmol) を加え, -78°C で 20 min 攪拌した. 10% HCl を加え室温まで昇温し, CH_2Cl_2 で抽出した. 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した. 残留物の CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液に 0°C で Et_3SiH (0.285 ml, 1.782 mmol) と $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.161 ml, 1.307 mmol) を順に加え室温で 10 h 攪拌した. 再び氷冷とし 20% NaOH 水溶液を加え室温に戻し CH_2Cl_2 で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g) に付し AcOEt -hexane (1 : 3 v/v) の流分より無色油状のテトラヒドロフラン (**115**; 150 mg, 78%, 2 steps) を得た. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (s, 4H), 4.13 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.05 (td, 1H, $J=8.4, 4.4$ Hz), 3.91 (q, 1H, $J=8.1$ Hz), 3.69 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 3.37 (qu, 1H, $J=7.7$ Hz), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.99 (dq, 1H, $J=12.5, 8.1$ Hz); MS m/z : 162 (M^+), 132, 117 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$: 162.1045. Found: 162.1064; Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 81.44, H, 8.70. Found: C, 81.40, H, 8.65.

テトラヒドロフラン (**115**) のアルコール (**101a**) への変換

テトラヒドロフラン (**115**; 81 mg, 0.50 mmol) の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) 混合溶液に, -33°C で Na (115 mg, 5.0 mmol) を加え 1 h 攪拌した. 青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し, Et_2O を加え, H_2O , 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状の原料 (**115**; 12.2 mg, 15%) を得, Et_2O -hexane (1 : 2 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**101a**; 63.2 mg, 77%) を得た. 諸スペクトルデータは第 7 章第 3 節に記載したものと一致した.

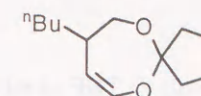
(*E*)-2-tert-Butyl-5-(1-heptenyl)-
4,5-dihydro-1,3-dioxepin (**116**)



(*E*)-1-Iodoheptene (**136**; 717 mg, 3.20 mmol) と 4,7-ジヒドロジオキセピン (**99**; 333 mg, 2.14 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.12 ml, 6.41 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (14 mg, 0.064 mmol) を加え, 密閉容器中 75°C で 13 h 加熱攪拌した. 冷後, Et_2O を加え, H_2O , 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g) に付し, CH_2Cl_2 -hexane (1 : 9 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**116**; 254 mg, 47%) を得た. IR (film) ν : 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 6.29 (dd, 1H, $J=7.3, 2.7$ Hz), 5.73-5.11 (m, 2H), 4.60 (br d, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.06 (s, 1H), 3.99 (br dd, 1H, $J=9.3, 3.4$ Hz), 3.38-3.06 (m, 1H), 2.98 (t, 1H, $J=9.8$ Hz), 2.16-1.85 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.04-0.78 (m, 3H); MS m/z : 252 (M^+), 41 (100%);

HRMS Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 252.2089. Found: 252.2088.

5-Butyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin-
2-spiro-1'-cyclopentane (**117**)

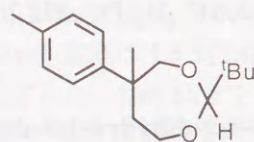


減圧下加熱乾燥した CuCN (353 mg, 3.94 mmol) の Et_2O (6 ml) 溶液に -78°C で 1.0 M $^n\text{BuLi}$ -hexane 溶液 (4.6 ml, 7.17 mmol) を徐々に滴下し, 室温に昇温し 40 min 攪拌した. 反応液を再び -78°C に冷却し 5,6-epoxy-1,3-dioxepan-2-spiro-1'-cyclopentane (305 mg, 1.79 mmol) の Et_2O (3 ml) 溶液を徐々に滴下し, 同温で 2.5 h 攪拌した. 飽和 NH_4Cl 水溶液を加え室温に昇温し 30 min 攪拌した. セライトを用いて濾過し, 有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状の (*5R**,*6R**)-6-butyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-2-spiro-1'-cyclopentane (328 mg, 80%) を得た. IR (film) ν : 3300 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.73 (br d, 2H, $J=12.5$ Hz), 3.58 (dd, 1H, $J=12.1, 4.8$ Hz), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.46 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, exchangeable with D_2O), 1.76-1.66 (m, 9H), 1.45-1.24 (m, 6H), 0.90 (br t, 3H, $J=6.6$ Hz).

(*5R**,*6R**)-6-butyl-5-hydroxy-1,3-dioxepan-2-spiro-1'-cyclopentane (0.22 g, 0.96 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液に 0°C で Et_3N (0.4 ml, 2.89 mmol), 触媒量の DMAP および MsCl (0.19 ml, 2.41 mmol) を加え 15 min 攪拌した後, 室温に昇温し 10 min 攪拌した. CH_2Cl_2 および飽和 NaCl 水溶液を加えた後, 有機層を MgSO_4 で乾燥し, 減圧下溶媒留去した. (*5R**,*6R**)-6-butyl-5-mesyroxy-1,3-dioxepan-2-spiro-1'-cyclopentane を黄色油状物として得た. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.52-4.47 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.50 (dd, 1H, $J=12.5, 5.5$ Hz), 3.06 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 8H), 1.40-1.28 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, $J=6.6$ Hz).

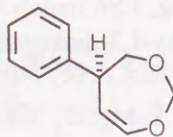
KO^tBu (209 mg, 1.86 mmol) の DMSO (6 ml) 溶液に室温で粗 (*5R**,*6R**)-6-butyl-5-methansulfonyloxy-1,3-dioxepan-2-spiro-1'-cyclopentane (114 mg, 0.372 mmol) の DMSO (2 ml) 溶液を少しずつ加えた後, 40°C に昇温し 17 h 攪拌した. H_2O を加えた後, Et_2O で 4 回抽出した. 有機層を MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去し, 得られた残留物を CH_2Cl_2 溶液とし, 再び MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**117**; 69.3 mg, 78%, 2 steps) を無色油状物として得た. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (dd, 1H, $J=7.3, 2.0$ Hz), 4.79 (dd, 1H, $J=7.3, 5.3$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J=12.0, 4.0$ Hz), 3.63 (dd, 1H, $J=12.5, 8.7$ Hz), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 6H), 1.46-1.20 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, $J=6.6$ Hz).

2-tert-Butyl-5-methyl-5-(4-tolyl)-1,3-dioxepan (118)



$i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.16 ml, 1.13 mmol) の THF (4 ml) 溶液に -78°C で 1.50 M $n\text{BuLi}$ -hexane 溶液 (0.69 ml, 1.04 mmol) を徐々に滴下し、 -30°C に昇温し 15 min 攪拌した。反応液を再び -78°C に冷却し 2-(4-tolyl)- γ -butyrolactone (166 mg, 0.942 mmol) の THF (20 ml) 溶液を徐々に滴下し、 -30°C で 30 min 攪拌後再び -78°C に冷却した。MeI (0.12 ml, 1.88 mmol) を徐々に滴下した後ゆっくり 0°C に昇温した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え Et_2O で抽出した後、飽和 NaCl 水溶液で洗浄、 MgSO_4 で乾燥した後減圧下溶媒留去した。残留物 (165.3 mg) の THF (20 ml) 溶液を徐々に LAH (69.2 mg, 1.82 mmol) の THF (20 ml) 溶液に 0°C で滴下し、30 min 攪拌した。飽和 NH_4OH 水溶液を 5 滴加え 30 min 攪拌した後セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下溶媒留去し、得られた残留物 (112.7 mg) の benzene (10 ml) 溶液に pivalaldehyde (0.30 ml, 2.76 mmol) を加え、 110°C で 5 h 攪拌した。溶液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、benzene-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状のジオキセパン (**118**; 127.3 mg, 79%, 3 steps) を得た。IR (film) ν : 1515, 1481, 1461, 1361, 1126, 1061, 1048, 812 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.14 (br d, 2H, $J=7.7$ Hz), 4.30 (s, 0.5H), 4.27 (d, 0.5H, $J=13.2$ Hz), 4.26 (s, 0.5H), 4.05 (ddd, 0.5H, $J=12.5$, 9.2, 2.2 Hz), 3.85 (d, 0.5H, $J=12.5$ Hz), 3.84 (ddd, 0.5H, $J=10.6$, 6.6, 2.6 Hz), 3.78 (d, 0.5H, $J=12.1$ Hz), 3.71 (ddd, 0.5H, $J=12.8$, 6.2, 2.6 Hz), 3.65 (ddd, 0.5H, $J=12.5$, 8.8, 2.2 Hz), 3.49 (d, 0.5H, $J=12.1$ Hz), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 1.5H), 1.25 (s, 1.5H), 0.93 (s, 4.5H), 0.91 (s, 4.5H); MS m/z : 262 (M^+), 232, 205, 159, 146, 131 (100%), 105; HRMS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: 262.1933. Found: 262.1943; Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 77.82, H, 9.79. Found: C, 77.97, H, 10.19.

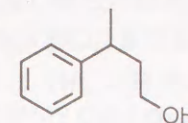
(S)-5-Phenyl-4,5-dihydro-1,3-dioxepin [(-)-11b]



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.0 mg, 31 μmol), (*S*)-BINAP (58.4 mg, 0.094 mmol), K_2CO_3 (216 mg, 1.56 mmol) および $\text{ms } 3\text{\AA}$ (2 g) の benzene (2 ml) 溶液を N_2 で 3 回凍結乾燥し、 60°C で 19 h 攪拌し、濃赤色溶液とした。 N_2 気流下、phenyltriflate (235 mg, 1.04 mmol) を加え同温で、30 min 攪拌すると、反応液はオレンジ色に着色する。4, 7-dihydro-1,3-dioxepin (0.38 ml, 4.22 mmol) を加え、同温で 3 d 攪拌すると反応液は無色となった。フロリジルを用いて濾過し、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 40 v/v) の流分より無色油状の phenyltriflate (36.8 mg, 16%) を得た。 Et_2O -hexane (1 : 20 v/v) の流分より無色油状の 4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン [(-)-**11b**; 46.5 mg, 25%] を得た。 $[\alpha]_D^{29} -26.5^\circ$ (c 0.47, CHCl_3 , 68% ee) [lit. ^{8b}): $[\alpha]_D^{24} -26.5^\circ$ (c 0.72, CHCl_3 ,

72% ee)]. 光学純度は HPLC (CHIRALCEL OD, 1 : 50 v/v $i\text{PrOH}$ -hexane) により算出した。諸スペクトルデータはラセミ体 (**11b**) のものと一致した。

3-Phenylbutanol (119)



4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン [(-)-**11b**; 23.9 mg, 0.099 mmol] の THF (1 ml)-liq. NH_3 (15 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (31 mg, 1.36 mmol) を加え 20 min 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物の MeOH (2 ml) 溶液に 0°C で NaBH_4 (15.4 mg, 0.41 mmol) を加え、室温に昇温し 30 min 攪拌した。減圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) に付し、 AcOEt -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**119**; 8.3 mg, 41%, 2 steps) を得た。比旋光度は 0° であり、ラセミ化していた。IR (film) ν : 3346, 1453, 1046, 759, 697 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.19 (m, 5H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.89 (sex, 1H, $J=7.0$ Hz), 1.86 (q, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.60 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.28 (d, 3H, $J=7.0$ Hz); MS m/z : 150 (M^+), 105 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$: 150.1045. Found: 150.1035.

3-(3-Anisyl)but-2-enal (124) を経る 11 g の 12f への変換

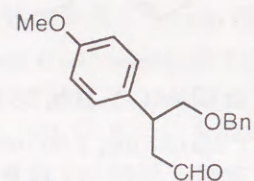
liq. NH_3 (15 ml) 溶液に、 -33°C で Li (87 mg, 12.6 mmol) を加え完全溶解させた後、触媒量の $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を加え 30 min 攪拌すると反応液は灰色に変化した。4,5-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン (**11g**; 165 mg, 0.63 mmol) の THF (2.5 ml) 溶液を加え、同温で 1 h 攪拌した。 NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、 AcOEt -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**124**; 23.7 mg, 22%) を得た。IR (film) ν : 1667 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 10.17 (d, 0.7H, $J=7.8$ Hz), 9.50 (d, 0.3H, $J=8.3$ Hz), 7.42-6.83 (m, 4H), 6.39 (br d, 0.7H, $J=7.8$ Hz), 6.11 (br d, 0.3H, $J=8.3$ Hz), 3.84 (br s, 3H), 2.55 (d, 2.1H, $J=1.5$ Hz), 2.30 (d, 0.9H, $J=1.5$ Hz); MS m/z : 176 (M^+ , 100%); HRMS Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 176.0837. Found: 176.0816.

アルデヒド (**124**; 24 mg, 0.131 mmol) の THF (0.5 ml)-liq. NH_3 (10 ml) 混合溶液に、 -33°C で Na (30 mg, 1.31 mmol) を加え 1 h 攪拌した。青い色が消えたら NH_4Cl を加え常圧下溶媒留去し、 Et_2O を加え、 H_2O 、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 10 ~ 1 : 3 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (**12f**; 6.4 mg, 28%) を得た。

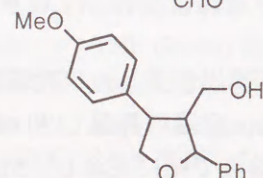
第5節 第4章第1節の実験

96 の DIBAL との反応

3-(4-Anisyl)-4-benzyloxy-butanal (126)



4-(4-Anisyl)-3-hydroxymethyl-2-phenyltetrahydrofuran (127)

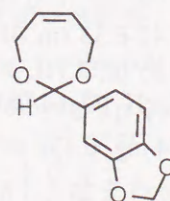


エノール (96; 88 mg, 0.312 mmol) の toluene (3 ml) 溶液に, 0℃ で 1.0 M DIBAL-hexane 溶液 (1.6 ml, 1.56 mmol) を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NH_4OH 水溶液を加え室温まで昇温し 3 h 攪拌した後, セライトを用いて濾過し, 濾液を MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド (126; 16.3 mg, 19%) を得, AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (127; 43.1 mg, 49%) を得た. $^1\text{H-NMR}$ より 127 は 9 : 1 のジアステレオマー混合物であった.

126; IR (neat) ν : 1720, 1610, 1512, 1249 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 9.72 (t, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.30 (s, 5H), 7.13 (br d, 2H, $J=9.3$ Hz), 6.85 (br d, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.49 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66-3.45 (m, 3H), 2.90-2.70 (m, 2H).

127; IR (neat) ν : 3418, 1611, 1513, 1249, 1033 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (s, 5H), 7.33-7.22 (m, 2H), 6.89 (br d, 2H, $J=9.0$ Hz), 5.33 (d, 0.1H, $J=7.8$ Hz), 4.78 (d, 0.9H, $J=8.1$ Hz), 4.48 (dd, 1H, $J=8.6, 6.1$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J=8.5, 4.2$ Hz), 3.91-3.20 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.71-2.38 (m, 1H).

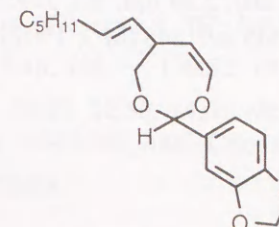
4,7-Dihydro-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,3-dioxepin (16)



Piperonal (5.00 g, 33.3 mmol) と (Z)-2-butene-1,4-diol (3.29 g, 40.0 mmol) の benzene (50 ml) 溶液に, PPTS (401 mg, 1.60 mmol) を加え, 9 h 加熱還流した. 冷後, 減圧下溶媒留去し残

留物に Et_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g) に付し Et_2O -hexane (1 : 15 v/v) の流分より無色固体のジオキセピン (16; 7.19 g, 98%) を得た. 16 の一部を hexane を用いて再結晶し無色針状晶得を得た. mp 52-52.5℃ (hexane); IR (Nujol) ν : 1504 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.03-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.96 (s, 2H), 5.77-5.76 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.38 (br d, 2H, $J=15.0$ Hz), 4.25 (br d, 2H, $J=14.7$ Hz); MS m/z : 220 (M^+), 149 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$: 220.0736. Found : 220.0724; Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 65.45, H, 5.49. Found : C, 65.50, H, 5.52.

(2R*/S*,5S*,E)-4,7-Dihydro-5-(1-heptenyl)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,3-dioxepin (137)



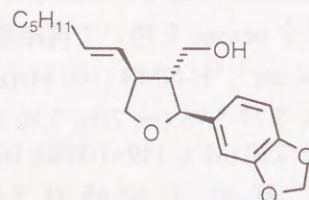
ジオキセピン (16; 300 mg, 1.36 mmol) と (E)-1-iodohept-1-ene (136; 458 mg, 2.05 mmol) の DMF (8 ml) 溶液に, $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.2 ml, 6.8 mmol), BnNEt_3Cl (621 mg, 2.73 mmol) および $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 mg, 0.055 mmol) を加え, 密閉容器中 82℃ で 19 h 加熱攪拌した. 冷後, Et_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物として得られた粗付加体 (137) は精製することなく, 次の反応に用いた. 以下のデータは一部シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より得たものであるが, 不安定物であるために, 全てのデータを測定していない. IR (film) ν : 1635, 1504 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.02 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J=7.9, 1.2$ Hz), 6.80 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.41 (dd, 1H, $J=7.3, 3.1$ Hz), 5.96 (s, 2H), 5.62 (dt, 1H, $J=15.3, 6.7$ Hz), 5.38 (s, 1H), 5.33 (dd, 1H, $J=15.3, 7.9$ Hz), 4.10 (ddd, 1H, $J=11.0, 5.5, 1.2$ Hz), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.25 (t, 1H, $J=11.6$ Hz), 2.02 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.41-1.21 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J=6.7$ Hz).

137 の DIBAL との反応

粗付加体 (137; 274 mg) の CH_2Cl_2 (4 ml) 溶液に, -78℃ で DIBAL (0.36 mg, 2.03 mmol) を加え同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NH_4OH 水溶液を加え室温まで昇温し 3 h 攪拌した後, セライトを用いて濾過し, 濾液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. 減圧下溶媒留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (142 および 143; 91 mg, 56% from 16) を得, 無色油状のアルコール混合物 (145; 4.7 mg, 2.9% from 16) を得た. 142 および 143 の混合比は $^1\text{H-NMR}$ より 10 : 1 であると算出した. 後のヨードエーテル化反応を経て分離し, 続く活性

142 および 143 とすることができるので、ここでは混合物の諸スペクトルデータは記載しない。142 および 143 各々の諸スペクトルデータに関しては後述し、単一で得られた 145 についてのみ示す。

(2*R**,3*R**,4*S**,*E*)-4-Hept-1'-enyl-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)tetrahydrofuran (145)



IR (neat) ν : 3386, 1503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.89 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J=7.7$, 1.5 Hz), 6.76 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 5.95 (s, 2H), 5.58 (dt, 1H, $J=15.0$, 6.2 Hz), 5.35 (dd, 1H, $J=15.4$, 8.8 Hz), 4.64 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 4.09 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.79 (t, 1H, $J=8.6$ Hz), 3.72 (br s, 2H), 2.69 (qu, 1H, $J=9.2$ Hz), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 7H), 0.88 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 318 (M^+), 150 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 318.1831. Found: 318.1833.

(1*S**,2*S**,5*S**,6*R**)-2-(1'-Iodoheptyl)-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane (139)

(1*R**,2*R**,3*S**,6*R**,7*R**)-2-Iodo-3-pentyl-7-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,8-dioxabicyclo[4.3.0]octane (140)

(1*S**,2*S**,3*R**,6*S**,7*R**)-2-Iodo-3-pentyl-7-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,8-dioxabicyclo[4.3.0]octane (141)

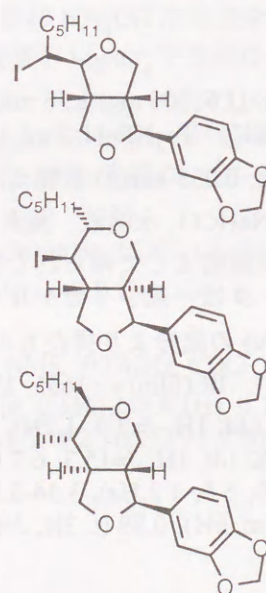


Table 5, Entry 7 の条件下得た、アルコール混合物 (138; 105.5 mg, 0.334 mmol) の MeCN (5 ml) 溶液に、 NaHCO_3 (140 mg, 1.67 mmol) および I_2 (212 mg, 0.835 mmol) を加え、0 $^\circ\text{C}$ で 1 h 攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液と Et_2O を加え、有機層を 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、AcOEt-hexane (1:50 v/v) の流分より無色油状のヨードエーテル (141; 9 mg, 6.1%) を得、AcOEt-hexane (1:20 v/v) の流分より無色油状のヨードエーテル (139; 41.9 mg, 28%) を得、更に AcOEt-hexane (1:10 v/v) の流分より無色油状のヨードエーテル

(140; 59.8 mg, 40%) を得た。

141; IR (film) ν : 1503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.80 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.70 (dd, 1H, $J=7.9$, 1.2 Hz), 5.95 (s, 2H), 4.54 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 4.21 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.04 (dd, 1H, $J=10.4$, 4.3 Hz), 3.75 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 3.73 (dd, 1H, $J=11.0$, 3.1 Hz), 3.50 (t, 1H, $J=10.4$ Hz), 3.44 (ddd, 1H, $J=10.4$, 8.4, 2.4 Hz), 2.57 (qd, 1H, $J=11.0$, 6.7 Hz), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.90 (qd, 1H, $J=11.0$, 4.3 Hz), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 5H), 0.87 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 444 (M^+), 135 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{IO}_4$: 444.0798. Found: 444.0773.

139 は一部 hexane から再結晶し無色針状晶を得た。

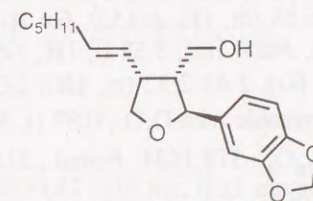
139; mp 49-51 $^\circ\text{C}$ (hexane); IR (Nujol) ν : 1503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.56 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 4.30 (dd, 1H, $J=9.2$, 7.3 Hz), 4.11 (dd, 1H, $J=9.2$, 6.7 Hz), 4.08 (td, 1H, $J=9.8$, 3.7 Hz), 3.90 (dd, 1H, $J=8.5$, 4.3 Hz), 3.83 (dd, 1H, $J=5.5$, 1.8 Hz), 3.81 (dd, 1H, $J=9.2$, 4.9 Hz), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.93-2.88 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 5H), 0.90 (t, 3H, $J=6.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 147.97, 147.19, 134.72, 119.48, 108.17, 106.52, 101.08, 88.70, 85.33, 73.23, 70.98, 54.33, 52.89, 41.79, 36.00, 31.02, 28.88, 22.50, 14.06; MS m/z : 444 (M^+), 135 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{IO}_4$: 444.0798. Found: 444.0766; Anal. Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{IO}_4$: C, 51.36, H, 5.67, I, 28.56. Found: C, 51.53, H, 5.60, I, 28.83.

140 は一部 hexane から再結晶し無色針状晶を得た。

140; mp 70-72 $^\circ\text{C}$ (hexane); IR (Nujol) ν : 1503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.77 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 6.59 (br d, 1H, $J=7.9$ Hz), 5.96 (s, 2H), 5.29 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 4.36 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 4.07 (dd, 1H, $J=11.0$, 3.7 Hz), 3.69 (dd, 1H, $J=11.0$, 9.8 Hz), 3.62 (dd, 1H, $J=11.0$, 7.9 Hz), 3.21 (ddd, 1H, $J=11.0$, 8.6, 2.4 Hz), 2.79 (t, 1H, $J=11.0$ Hz), 2.45 (ddd, 1H, $J=22.6$, 11.0, 7.9 Hz), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 6H), 0.87 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 147.71, 146.84, 134.40, 118.15, 108.10, 105.75, 101.05, 81.34, 80.85, 74.48, 69.17, 50.71, 49.96, 33.88, 31.93, 31.55, 25.05, 22.58, 14.10; MS m/z : 444 (M^+), 149 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{IO}_4$: 444.0798. Found: 444.0800; Anal. Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{IO}_4$: C, 51.36, H, 5.67, I, 28.56. Found: C, 51.44, H, 5.65, I, 28.69.

ヨードエーテル (139) からアルコール (142) への変換

(2*R**,3*R**,4*R**,*E*)-4-Hept-1'-enyl-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)tetrahydrofuran (142)



ヨードエーテル (139; 170.4 mg, 0.384 mmol) の MeOH (4 ml) 溶液に、AcOH (4 滴) と活性 Zn (125.5 mg, 1.919 mmol) を加え超音波照射下 1 h 攪拌した。セライトを用いて濾過し、濾液を 5% HCl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾

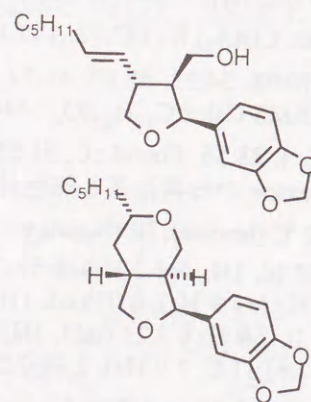
乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**142**; 116.6 mg, 96%) を得た。

142; IR (film) ν : 3432, 1503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.85-6.77 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.66-5.46 (m, 2H), 4.65 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 4.21 (dd, 1H, $J=8.8, 6.6$ Hz), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.76 (dd, 1H, $J=8.4, 5.9$ Hz), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.07 (qu, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.04 (dt, 2H, $J=7.3, 6.6$ Hz), 1.47 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.40-1.20 (m, 6H), 0.89 (t, 3H, $J=6.6$ Hz); MS m/z : 318 (M^+ , 100%); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 318.1831. Found: 318.1836; Anal. Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$: C, 71.67, H, 8.23. Found: C, 71.81, H, 8.23.

ヨードエーテル (**140**) からアルコール (**143**) および化合物 (**144**) への変換

(**2R*,3S*,4R*,E**)-4-Hept-1'-enyl-
3-hydroxymethyl-
2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
tetrahydrofuran (**143**)

(**1S*,3R*,6R*,7R***)-2-Iodo-3-pentyl-
7-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
4,8-dioxabicyclo[4.3.0]octane (**144**)

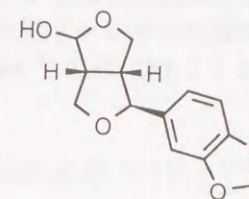


ヨードエーテル (**140**; 122.7 mg, 0.276 mmol) の MeOH (3.5 ml) 溶液に, AcOH (4 滴) と活性 Zn (90 mg, 1.382 mmol) を加え超音波照射下 5 h 攪拌した。セライトを用いて濾過し, 5% HCl 水溶液, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄後, Et_2O で再抽出した。MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の低極性流分より無色油状のアルコール (**144**; 16.2 mg, 19%) を得, 更に高極性流分より無色油状のアルコール (**143**; 68.2 mg, 78%) を得た。
143; IR (film) ν : 3432, 1503 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.87-6.01 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 5.56 (dt, 1H, $J=15.0, 6.6$ Hz), 5.34 (dd, 1H, $J=15.4, 8.4$ Hz), 5.09 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.25 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.58 (t, 1H, $J=9.0$ Hz), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.69 (qu, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.00 (br q, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.40-1.19 (m, 6H), 1.05 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 0.89 (t, 3H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 318 (M^+ , 150 (100%)); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 318.1831. Found: 318.1804.

144; IR (Nujol) ν : 1502 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 6.60 (dd, 1H, $J=7.9, 1.2$ Hz), 5.94 (s, 2H), 5.14 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 4.28 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.03 (dd, 1H, $J=10.4, 3.7$ Hz), 3.49 (dd, 1H, $J=11.0, 7.9$ Hz), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.70 (t, 1H, $J=11.0$ Hz), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.87 (dt, 1H, $J=12.2, 2.6$ Hz), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 5H), 1.13 (q, 1H, $J=11.0$ Hz), 0.86 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 318 (M^+ , 150 (100%)); HRMS Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4$: 318.1831. Found: 318.1849.

(**1S*,5S*,6R***)-2-Hydroxy-
6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane

(Samin) (**134**)



アルコール (**142**; 40 mg, 0.127 mmol) と NMO (31 mg, 0.229 mmol) の THF (3 ml)- H_2O (1.5 ml) 混合溶液に, 0 °C で 0.11 M OsO_4 -THF 溶液 (0.12 ml, 0.013 mmol) を加え室温で 1.5 h 攪拌した。 Et_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物の THF (3 ml)- H_2O (1.5 ml) 混合溶液に, 0 °C で NaIO_4 (54 mg, 0.254 mmol) を加え, 室温で 2 h 攪拌した。 Et_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状の samin (**134**; 22 mg, 70 %) を得た。IR (Nujol) ν : 1502 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.86-6.76 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.39 (d, 1H), 4.38 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.35 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J=9.2, 6.2$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.57 (dd, 2H, $J=8.8, 7.7$ Hz), 3.08 (br q, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.87 (br dd, 1H, $J=13.9, 6.6$ Hz), 2.39 (d, 1H, $J=1.8$ Hz, exchangeable with D_2O); MS m/z : 250 (M^+), 150 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_5$: 250.0841. Found: 250.0843. 諸スペクトルデータは高野ら⁴⁸⁾により合成された標品ならびに報告値⁴⁸⁾と一致した。

粗製の化合物 (**137**) と Lewis 酸との反応 (Table 5 に示した反応)

本実験の部には記載していないが, どの反応条件下においても 2,3-trans: 3,4-trans 体 (**145**) が, アルコール混合物 (**143,145**) に対して最高 8% 程度副生することを確認している。

TiCl_4 を用いた場合 (Table 5, Entry 1)

TiCl_4 (24 μl , 0.217 mmol) の CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液に -78 °C で粗 (**137**; 74.2 mg, 0.181 mmol) の CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した。反応液は複雑な混合物を与え, **142**, **143** あるいは **145** の生成を 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ から確認することはできなかった。

TiCl_4 を触媒量用いた場合 (Table 5, Entry 2)

TiCl_4 (2.7 μl , 25 μmol) の CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液に -78 °C で粗 (**137**; 119 mg, 0.25 mmol) の CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した。飽和 NaHCO_3 水溶液を加え室温まで昇温し, CH_2Cl_2 で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。粗アルデヒド (215 mg) の CH_2Cl_2 (1 ml)-MeOH (3 ml) 溶液に 0 °C で NaBH_4 (47.3 mg, 1.25 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した。反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し,

Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 41 mg, 51% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** は 1.3 : 1 の比率であると算出した.

TiCl₄-Et₃SiH⁵³⁾ を用いた場合 (Table 5, Entry 3)

Et₃SiH (0.12 ml, 0.744 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に -78 °C で TiCl₄ (24 μl, 0.223 mmol) を加え 10 min 攪拌した後に, 粗 (**137**; 76.1 mg, 0.19 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液をゆっくり加え, 同温で 2 h 攪拌した. H₂O を加え室温まで昇温し, CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のアルデヒド混合物 (**149** および **150**; 11.2 mg, 19% from **16**) を得, AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 16.3 mg, 28% from **16**) を得た. アルデヒド混合物 (**149** および **150**) の生成比は, NaBH₄ により還元しアルコール混合物 (**142** および **143**) に変換後, ¹H-NMR より決定し, 1 : 1 であった. また, アルコール混合物 (**142** および **143**) として得られた成績体の比率は, 300 MHz ¹H-NMR より 1 : 4 であると算出した.

TiCl₄-PPh₃⁵⁴⁾ を用いた場合 (Table 5, Entry 4)

PPh₃ (39 mg, 0.15 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に 0 °C で TiCl₄ (16 μl, 0.15 mmol) を加え室温に昇温し 15 min 攪拌した. -78 °C に冷却し, 粗 (**137**; 55 mg, 0.15 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え, 同温で 2.5 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温し, CH₂Cl₂ で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物の CH₂Cl₂ (0.5 ml)-MeOH (1.5 ml) 溶液に 0 °C で NaBH₄ (13.6 mg, 0.36 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 24.3 mg, 51% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 21 : 1 であると決定した.

(ⁱPrO)₂TiCl₂ を用いた場合 (Table 5, Entry 5)

0.25 M (ⁱPrO)₂TiCl₂-toluene 溶液 (2.8 ml, 0.706 mmol) の CH₂Cl₂ (4 ml) 溶液に -78 °C で粗 (**137**; 224.6 mg, 0.588 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温し, CH₂Cl₂ で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 粗アルデヒド (215 mg) の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (3 ml) 溶液に 0 °C で NaBH₄ (111.2 mg, 2.94 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付

し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 120.4 mg, 64% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 30 : 1 であると算出した.

SnCl₄ を用いた場合 (Table 5, Entry 6)

SnCl₄ (57 μl, 0.489 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78 °C で粗 (**137**; 193 mg, 0.41 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温し, CH₂Cl₂ で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物 (165 mg) の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (3 ml) 溶液に 0 °C で NaBH₄ (78 mg, 2.06 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 56 mg, 43% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 6 : 1 であると決定した.

BF₃·OEt₂-NaBH₄ を用いた場合 (Table 5, Entry 7)

BF₃·OEt₂ (115 μl, 0.935 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に -78 °C で粗 (**137**; 524 mg, 0.821 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え, 同温で 20 min 攪拌した. さらに同温で DIBAL (0.30 ml, 1.68 mmol) を加え 0 °C まで 20 min かけて昇温した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温し, CH₂Cl₂ で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物 (398 mg) の一部 (307 mg) の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (3 ml) 溶液に 0 °C で NaBH₄ (99.3 mg, 2.62 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 105.5 mg, 53% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 1 : 1.4 であると算出した.

BF₃·OEt₂-DIBAL を用いた場合 (Table 5, Entry 8)

BF₃·OEt₂ (83 μl, 0.671 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に -78 °C で粗 (**137**; 357 mg, 0.559 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え, 同温で 30 min 攪拌した. さらに同温で DIBAL (0.30 ml, 1.68 mmol) を加え 0 °C まで 20 min かけて昇温した. 飽和 NH₄OH 水溶液を 0 °C で加え室温まで昇温した後, THF で希釈し 1 h 攪拌した. セライトを用いて濾過した後, Et₂O で抽出し, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 95.8 mg, 54% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 1 : 1 であると決定した.

SiO₂を用いた場合 (Table 5, Entry 9)

粗 (**137**; 469 mg, 0.955 mmol) の 1,2-dichloroethane (6 ml) 溶液に室温でシリカゲル (470 mg) を加え, 80℃ に昇温し 65 h 攪拌した. セライトを用いて濾過した後, 減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 ~ 1 : 4 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 164 mg, 54% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** は 1 : 1.1 の比率であると算出した.

DIBAL を用いた場合 (Table 5, Entry 10) の実験の部は上述した.

Et₂AlCl を用いた場合 (Table 5, Entry 11)

0.98 M Et₂AlCl-hexane 溶液 (0.23 ml, 0.228 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78℃ で粗 (**137**; 73.4 mg, 0.19 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した. CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (4 ml) 混合溶液に 0℃ で NaBH₄ (36 mg, 0.95 mmol) を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 34.6 mg, 57% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 4.6 : 1 であると決定した.

EtAlCl₂ を用いた場合 (Table 5, Entry 12)

1.0 M Et₂AlCl-hexane 溶液 (0.25 ml, 0.25 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78℃ で粗 (**137**; 81.4 mg, 0.21 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した. CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (4 ml) 混合溶液に 0℃ で NaBH₄ (40 mg, 1.06 mmol) を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール混合物 (**142** および **143**; 40 mg, 60% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** の比率は 4.6 : 1 であると算出した.

ⁿBu₂BOTf を用いた場合 (Table 5, Entry 13)

1.0 M ⁿBu₂BOTf-CH₂Cl₂ 溶液 (0.176 ml, 0.176 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78℃ で粗 (**137**; 54 mg, 0.147 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え同温で 10 min 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した. CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物の CH₂Cl₂ (0.5 ml)-MeOH (1.5 ml) 混合溶液に 0℃ で NaBH₄ (22 mg, 0.588 mmol) を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 反応液に acetone を加え

た後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコールの混合物 (**142** および **143**; 16.0 mg, 34% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** は 1 : 17 の比率であると算出した.

TMSOTf を用いた場合 (Table 5, Entry 14)

TMSOTf (0.16 ml, 0.83 mmol) の CH₂Cl₂ (4 ml) 溶液に -78℃ で粗 (**137**; 219 mg, 0.57 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え同温で 10 min 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した. CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物 (217 mg) の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (3 ml) 混合溶液に 0℃ で NaBH₄ (109 mg, 2.87 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコールの混合物 (**142** および **143**; 74.1 mg, 41% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** は 1 : 15 の比率であると算出した.

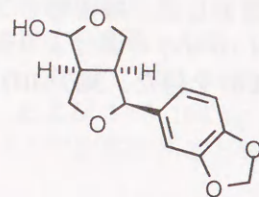
TBSOTf を用いた場合 (Table 5, Entry 15)

TBSOTf (0.034 ml, 0.13 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78℃ で粗 (**137**; 39.4 mg, 0.11 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え同温で 10 min 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した. CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物 (38.8 mg) の CH₂Cl₂ (0.5 ml)-MeOH (1.5 ml) 混合溶液に 0℃ で NaBH₄ (16 mg, 0.432 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコールの混合物 (**142** および **143**; 15.7 mg, 46% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** は 1 : 25 の比率であると算出した.

TBSOTf を用いた場合 (Table 5, Entry 16)

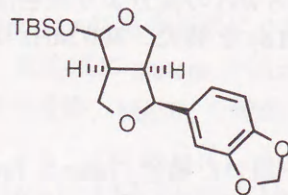
TBSOTf (0.03 ml, 0.13 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78℃ で前述の方法により精製した化合物 (**137**; 33.9 mg, 0.107 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を加え同温で 10 min 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した. CH₂Cl₂ で抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物の CH₂Cl₂ (0.5 ml)-MeOH (1.5 ml) 混合溶液に 0℃ で NaBH₄ (20 mg, 0.535 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコールの混合物 (**142** および **143**; 28.9 mg, 85% from **16**) を得た. 300 MHz ¹H-NMR より **142** および **143** は 1 : 15 の比率であると決定した.

(1*R**,5*R**,6*R**)-2-Hydroxy-
6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane (153)



アルコール (143; 65.7 mg, 0.207 mmol) と Me₃NO (48.3 mg, 0.435 mmol) の THF (4 ml)-H₂O (2 ml) 混合溶液に、0 °C で 0.157 M OsO₄-THF 溶液 (0.13 ml, 0.021 mmol) を加え、室温で 4 h 攪拌した。Et₂O を加え、H₂O, 10% NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物 (75 mg) の THF (5 ml)-H₂O (1.5 ml) 混合溶液に、0 °C で NaIO₄ (452 mg, 2.11 mmol) を加え、室温で 2 h 攪拌した。CH₂Cl₂ を加え、H₂O, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄後, CH₂Cl₂ で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物 (64 mg) の MeOH (3 ml) 溶液に NaOMe (23 mg, 0.424 mmol) を加え、室温で 2 h 攪拌した。減圧下溶媒留去し Et₂O と H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, Et₂O で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の低極性流分より無色油状の samin (134; 3.0 mg, 5.7%) を得、高極性流分より無色油状のラクトール (153; 45.5 mg, 86%) を得た。IR (film) ν : 1502 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.83 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.38 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 4.07 (dd, 1H, *J*=9.5, 2.6 Hz), 3.91 (dd, 1H, *J*=9.5, 7.7 Hz), 3.85 (dd, 1H, *J*=9.9, 8.0 Hz), 3.55 (dd, 1H, *J*=9.2, 2.9 Hz), 3.16 (ddt, 1H, *J*=13.2, 5.1, 2.7 Hz), 2.99 (td, 1H, *J*=7.9, 2.3 Hz), 2.56 (br s, 1H, exchangeable with D₂O); MS *m/z*: 250 (M⁺), 150 (100%); HRMS Calcd C₁₃H₁₄O₅ : 250.0841. Found : 250.0813.

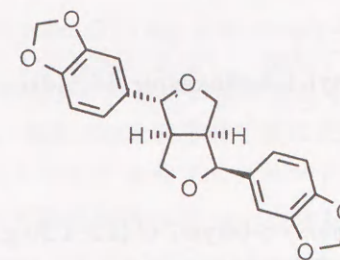
(1*R**,5*R**,6*R**)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy-
6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane (154)



ラクトール (153; 45.5 mg, 182 μmol) の DMF (3 ml) 溶液に氷冷下 imidazole (100 mg, 1.46 mmol) および TBSCl (110 mg, 0.73 mmol) を加え、室温で 16 h 攪拌した。H₂O を加え、Et₂O で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 20 v/v) の流分より無色固体のシリルエーテル (154; 53.3 mg, 81%) を得た。IR (Nujol) ν : 1502 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.82 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 4.02 (dd, 1H, *J*=9.5, 2.9 Hz), 3.89 (dd, 1H, *J*=9.5, 7.7 Hz), 3.75 (dd, 1H, *J*=9.2, 7.9 Hz), 3.49 (dd, 1H, *J*=9.3, 3.3 Hz), 3.12 (tq, 1H, *J*=8.1, 2.9 Hz),

2.95-2.89 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); MS *m/z*: 364 (M⁺), 135 (100%); HRMS Calcd C₁₉H₂₈O₅Si : 364.1706. Found : 364.1690.

(1*R**,2*S**,5*R**,6*R**)-
2,6-Bis(3,4-methylenedioxyphenyl)-
3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane



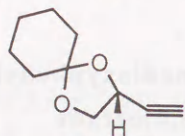
(Asarinin) (22)

シリルエーテル (154; 23.9 mg, 65.7 μmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78 °C で TMSBr (15 μl, 114 μmol) を加え 1 h 攪拌した。更に同温で 1.0 M 3,4-methylenedioxyphenylmagnesium bromide-THF 溶液 (0.25 ml, 250 mmol) を加え、-20 °C に徐々に昇温した。同温で攪拌後、飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、Et₂O で抽出し、10% NaOH 水溶液 (3 回), 飽和 NaCl 水溶液 (2 回) で順に洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し, AcOEt-hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色固体の asarinin (22; 19.1 mg, 82%) を得た。mp 132-133 °C ([lit.^{57a}) 134-135 °C]; IR (film) ν : 1502 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.87 (s, 2H), 6.84-6.76 (m, 4H), 5.97 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.83 (d, 1H, *J*=5.5 Hz), 4.39 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 4.10 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 2.86 (br q, 1H, *J*=6.8 Hz); MS *m/z*: 354 (M⁺), 149 (100%). 諸スペクトルデータはゴマ油から抽出した標品および報告値^{57b,c})と一致した。

第6節 第4章第2節の実験

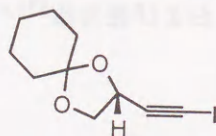
キラルアセチレンアルコール (23) から *Z*-ヨードオレフィン (24) への変換

(*R*)-2-Ethynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane



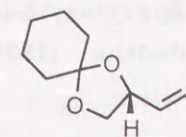
(*R*)-1-Benzoyloxy-3-butyn-2-ol (23; 1.50 g, 8.53 mmol) の CH_2Cl_2 (30 ml) 溶液に, 1.0 M $\text{BBr}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液 (10.2 ml, 10.2 mmol) を加え, -78°C で 30 min 攪拌した. 飽和 NaHCO_3 水溶液を加え室温に昇温し, AcOEt を用いて 10 回抽出した後, MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去した. 残留物を benzene (20 ml) 溶液とし触媒量の TsOH とシクロヘキサノン (0.87 ml, 8.36 mmol) を加え Dean Stark 装置で脱水しながら, 130°C で 1.5 h 加熱した. 冷後減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-4-Ethynyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (7.19 g, 98%) を得た. $[\alpha]_D^{31} -43.5^\circ$ (c 1.13, CHCl_3) [lit.⁸⁷⁾ $[\alpha]_D^{18} -37.4^\circ$ (c 0.924, CHCl_3)]; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.71 (td, 1H, $J=6.2, 2.2$ Hz), 4.16 (dd, 1H, $J=8.1, 6.6$ Hz), 3.94 (dd, 1H, $J=7.9, 5.9$ Hz), 2.48 (d, 1H, $J=7.2$ Hz), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.44-1.39 (m, 2H); MS m/z : 166 (M^+), 137, 123 (100%), 55; HRMS Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$: 166.0994. Found: 166.0993. 比旋光度を除く諸スペクトルデータは報告値⁸⁷⁾と一致した.

(*R*)-2-Iodoethynyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane



(*R*)-4-Ethynyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (70 mg, 0.42 mmol) の THF (3 ml) 溶液に, -78°C で 1.5 M $n\text{-BuLi}$ -hexane 溶液 (0.36 ml, 0.55 mmol) を加え, 同温で 20 min 攪拌した. I_2 (139 mg, 0.55 mmol) の THF (2.5 ml) 溶液を加えた後, 室温までゆっくり昇温し, 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO_3 水溶液および Et_2O を加え有機層を分離した後, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-4-iodoethynyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (121.2 mg, 99%) を得た. $[\alpha]_D^{30} -37.5^\circ$ (c 1.08, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.82 (t, 1H, $J=6.2$ Hz), 4.13 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 3.93 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 111.3, 92.1, 69.6, 66.5, 35.7, 35.4, 25.0, 23.9; MS m/z : 292 (M^+), 249, 178, 55 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{I}$: 291.9961. Found: 291.9954.

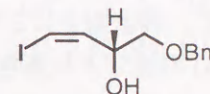
(*R,Z*)-2-(2'-Iodoethenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (24)



(*R*)-4-iodoethynyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (758 mg, 2.60 mmol) の MeOH (20 ml) 溶液に, 0°C で AcOH (4.5 ml, 78.6 mmol) を加えた後室温に昇温し, 攪拌下 potassium azodicarboxylate⁵⁵⁾ (4.02 g, 26.0 mmol) を少しずつ加えた. 黄色い色が退色するまで攪拌し Et_2O および H_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄した. MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の *Z*-ヨードオレフィン (24; 578 mg, 76%) を得た. $[\alpha]_D^{26} +17.1^\circ$ (c 0.73, CHCl_3); IR (film) ν : 2936, 2860, 1620 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.42 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 6.38 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.78 (q, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $J=8.1, 6.2$ Hz), 3.61 (dd, 1H, $J=8.1, 7.0$ Hz), 1.64-1.56 (m, 8H), 1.49-1.35 (m, 2H); MS m/z : 294 (M^+), 251 (100%), 180, 55.

Table 6 に記載した基質の合成

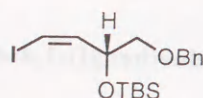
(*R,Z*)-1-Benzoyloxy-4-iodo-3-buten-2-ol (167)



(*R*)-1-Benzoyloxy-3-butyn-2-ol (23; 496 mg, 2.82 mmol) の THF (19 ml) 溶液に, -78°C で 1.5 M $n\text{-BuLi}$ -hexane 溶液 (4.13 ml, 6.20 mmol) を加え, 同温で 40 min 攪拌した. I_2 (858 mg, 3.38 mmol) の THF (7 ml) 溶液を加えた後, 室温までゆっくり昇温し, 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO_3 水溶液および Et_2O を加え有機層を分離した後, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-1-benzoyloxy-4-iodo-3-buten-2-ol (807 mg, 95%) を得た. (*R*)-1-benzoyloxy-4-iodo-3-buten-2-ol; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.46-7.36 (m, 5H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, $J=12.1$ Hz), 4.57 (d, 1H, $J=12.1$ Hz), 3.70-3.53 (m, 2H), 2.56-2.53 (m, 1H, exchangeable with D_2O).

(*R*)-1-benzoyloxy-4-iodo-3-buten-2-ol (807 mg, 2.67 mmol) の MeOH (25 ml) 溶液に, 0°C で AcOH (8.4 ml, 147 mmol) を加えた後室温に昇温し, 攪拌下 potassium azodicarboxylate⁵⁵⁾ (10.4 g, 66.8 mmol) を少しずつ加えた. 黄色い色が退色するまで攪拌し Et_2O および H_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄した. MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g) に付し, AcOEt -hexane (1 : 4 v/v) の流分より無色油状の (*R,Z*)-1-benzoyloxy-4-iodo-3-buten-2-ol (167; 748 mg, 92%) を得た. 167; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43-7.37 (m, 5H), 6.41 (dd, 1H, $J=7.7, 0.7$ Hz), 6.30 (t, 1H, $J=7.7, 7.3$ Hz), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 4.58 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 3.60 (dd, 1H, $J=9.9, 3.3$ Hz), 3.44 (dd, 1H, $J=9.9, 7.7$ Hz), 2.56 (d, 1H, $J=3.3$ Hz).

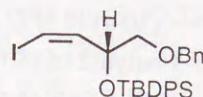
(*R,Z*)-4-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-1-iodo-1-butene (168)



(*R*)-4-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-1-butyne (319 mg, 1.10 mmol) の THF (4 ml) 溶液に, -78°C で 1.5 M $^n\text{BuLi}$ -hexane 溶液 (0.96 ml, 1.43 mmol) を加え, 同温で 40 min 攪拌した. I_2 (336 mg, 1.32 mmol) の THF (2 ml) 溶液を加えた後, 室温までゆっくり昇温し, 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO_3 水溶液および Et_2O を加え有機層を分離した後, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 20 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-1-iodo-1-butyne (416 mg, 91%) を得た. (*R*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-1-iodo-1-butyne; IR (film) ν : 2182 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.25 (m, 5H), 4.67 (dd, 1H, $J=6.6, 5.1$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 4.59 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J=9.9, 5.1$ Hz), 3.34 (dd, 1H, $J=10.3, 5.5$ Hz), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); MS m/z : 329 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_{15}$), 295 ($\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$), 117, 91 (100%), 73; HRMS Calcd $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OISi}$ ($\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$): 295.0016. Found: 295.0031.

(*R*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-1-iodo-1-butyne (416 mg, 1.00 mmol) の MeOH (13 ml) 溶液に, 0°C で AcOH (2.9 ml, 50 mmol) を加えた後室温に昇温し, 攪拌下 potassium azodicarboxylate⁵⁵ (2.33 g, 15.0 mmol) を少しずつ加えた. 黄色い色が退色するまで攪拌し Et_2O および H_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄した. MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 100 v/v) の流分より無色油状の (*R,Z*)-4-Benzyloxy-1-iodo-3-(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy-1-butene (168; 399 mg, 96%) を得た. 168; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (s, 5H), 6.31 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.23 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 4.69-4.51 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.47 (d, 2H, $J=5.4$ Hz), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); MS m/z : 361 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 297 ($\text{M}^+-\text{C}_8\text{H}_9\text{O}$), 91 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{ISi}$ ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$): 361.0121. Found: 361.0121.

(*R,Z*)-4-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-iodo-1-butene (169)



(*R*)-4-Benzyloxy-1-butyne-3-ol (23; 657 mg, 3.73 mmol) の DMF (9 ml) 溶液に, 0°C で imidazole (508 mg, 7.47 mmol) および *tert*-butyldiphenylchlorosilane (1.16 ml, 4.48 mmol) を加え, 室温まで昇温し 1 h 攪拌した. H_2O および Et_2O を加え有機層を分離した後, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-4-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-butyne (1.48 g, 96%) を得た. (*R*)-1-benzyloxy-2-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-3-butyne; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.79-7.64 (m, 4H), 7.40-7.24 (m, 6H), 7.27 (s, 5H), 4.62-4.46 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.59 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 2.34 (d, 1H, $J=2.2$

Hz), 1.08 (s, 9H); MS m/z : 357 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$), 189, 91 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_9$): 357.1311. Found: 357.1288.

(*R*)-4-Benzyloxy-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-butyne (989 mg, 2.39 mmol) の THF (15 ml) 溶液に, -78°C で 1.5 M $^n\text{BuLi}$ -hexane 溶液 (1.91 ml, 2.87 mmol) を加え, 同温で 40 min 攪拌した. I_2 (728 mg, 2.87 mmol) の THF (7 ml) 溶液を加えた後, 室温までゆっくり昇温し, 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO_3 水溶液および Et_2O を加え有機層を分離した後, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. MgSO_4 で乾燥後, 減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-iodo-1-butyne (1.25 g, 97%) を得た.

(*R*)-4-benzyloxy-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-iodo-1-butyne; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.78-7.63 (m, 4H), 7.41-7.24 (m, 6H), 7.29 (s, 5H), 4.64 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.51 (s, 2H), 3.59 (d, 2H, $J=6.1$ Hz), 1.07 (s, 9H); MS m/z : 482 (M^+-58), 315, 241, 91 (100%).

(*R*)-1-Benzyloxy-2-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-4-iodo-3-butyne (1.25 g, 2.31 mmol) の MeOH (25 ml) 溶液に, 0°C で AcOH (7.9 ml, 139 mmol) を加えた後室温に昇温し, 攪拌下 potassium azodicarboxylate⁵⁵ (9.0 g, 57.8 mmol) を少しずつ加えた. 黄色い色が退色するまで攪拌し Et_2O および H_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄した. MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の (*R,Z*)-4-Benzyloxy-1-iodo-3-(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy-1-butene (169; 1.17 g, 93%) を得た. 169; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.76-7.60 (m, 4H), 7.44-7.21 (m, 6H), 7.27 (s, 5H), 6.32 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.18 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.73-4.54 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.52 (dd, 1H, $J=10.5, 2.4$ Hz), 3.43 (dd, 1H, $J=10.5, 1.5$ Hz), 1.07 (s, 9H).

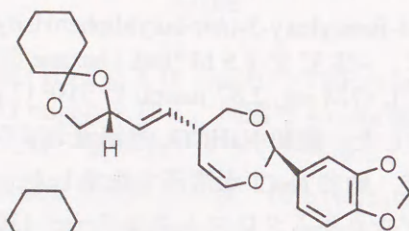
Z-ヨードオレフィン (24) とジオキセピン (16) の反応 (代表的な 1 例を示した)

ジオキセピン (16; 26.0 mg, 0.118 mmol) と Z-ヨードオレフィン (24; 34.7 mg, 0.118 mmol) の DMF (1 ml) 溶液に, K_2CO_3 (32.6 mg, 0.24 mmol), TOTP (4.3 mg, 14 μmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$ (3.7 mg, 3.5 μmol) を加え, 40°C で 1 h 攪拌した後, 密閉容器中 65°C で 10 h 加熱攪拌した. 冷後, Et_2O を加え, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去し, 褐色油状物として付加体混合物 (25a, 25b, 25c および 25d) を得た. 残留物は精製することなく次の反応に用いた. 以下のデータはシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて, 一部精製した後に測定したものである. この際, Et_2O -hexane (1 : 10 v/v) の低極性流分よりホモカップリング生成体 (172) が淡黄色油状物として得られ, 高極性流分より E-オレフィン混合物 (25a, 25b) が淡黄色油状物として得られ, さらに高極性の流分より Z-オレフィン混合物 (25c, 25d) が淡黄色油状物として得られた. なお, 化合物 (25a, 25b) および (25c, 25d) は, 不安定物であるために全てのデータを測定していない. 粗製の混合物の 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより 25a : 25b : 25c : 25d = 約 5 : 1 : 1 : 1 であった.

25a および 25b の 5:1 ジアステレオマー混合物のスペクトルデータ; 25b に関してはここには記載していないが, *E*-オレフィン (174) との反応の実験の部に記載した。

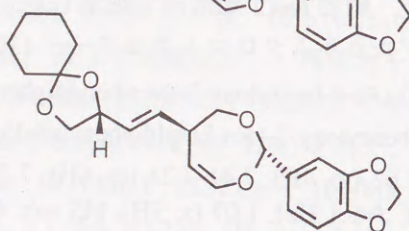
(2*S*,5*S*,2''*R*,*E*)-

5-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (25a)



(2*R*,5*R*,2''*R*,*E*)-

5-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (25b)

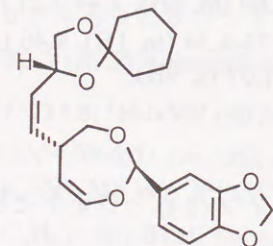


25a ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.01 (d, 1H, *J*=1.1 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J*=8.1, 1.5 Hz), 6.79 (d, 1H, *J*=7.7 Hz), 6.43 (dd, 1H, *J*=7.3, 2.9 Hz), 5.95 (s, 2H), 5.72 (dd, 1H, *J*=15.4, 6.8 Hz), 5.64 (dd, 1H, *J*=15.7, 6.8 Hz), 5.38 (s, 1H), 4.79 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 4.50 (q, 1H, *J*=6.7 Hz), 4.17 (dd, 1H, *J*=10.1, 4.0 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J*=8.1, 6.2 Hz), 3.59 (t, 1H, *J*=8.1 Hz), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.28 (t, 1H, *J*=11.0 Hz), 1.64-1.53 (m, 8H), 1.49-1.41 (m, 2H).

25c および 25d の 5.6:4.4 ジアステレオマー混合物のスペクトルデータ;

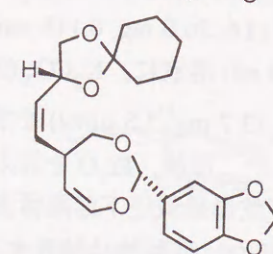
(2*S*,5*S*,2''*R*,*Z*)-

5-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (25c)



(2*R*,5*R*,2''*R*,*Z*)-

5-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (25d)

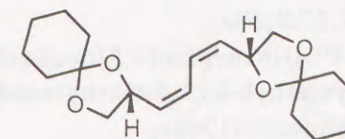


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.01-6.95 (m, 3H), 6.81 (s, 0.56H), 6.78 (s, 0.44H), 6.43 (dd, 0.44H, *J*=6.2 Hz), 6.44 (dd, 0.56H, *J*=7.3, 2.6 Hz), 5.96 (s, 2H), 5.56 (dd, 0.56H, *J*=9.9, 8.4 Hz), 5.54 (dd, 0.44H, *J*=9.9, 8.1 Hz), 5.48 (br t, 1H, *J*=9.9 Hz), 5.37 (s, 0.44H), 5.36 (s, 0.56H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.77 (br d, 0.56H, *J*=7.3 Hz), 4.64 (br d, 0.44H, *J*=7.6 Hz), 4.18-4.03 (m, 1.56H), 3.91 (dd, 0.44H, *J*=10.5, 4.7 Hz), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.29 (t, 1H, *J*=10.9 Hz), 1.68-1.52 (m, 8H), 1.45-1.34 (m, 2H).

副生したホモカップリング体 (172) のスペクトルデータ;

(2'*R*,2'*R*,*Z*,*Z*)-1,4-

Bis(1',4'-dioxaspiro[4.5]decanyl-2'-yl)-butadiene (172)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6.43 (d, 2H, *J*=9.2 Hz), 5.55 (dd, 2H, *J*=9.8, 7.9 Hz), 4.97 (q, 2H, *J*=7.3 Hz), 4.10 (dd, 2H, *J*=7.9, 6.1 Hz), 3.54 (t, 2H, *J*=7.9 Hz), 1.68-1.56 (m, 16H), 1.46-1.36 (m, 4H); MS *m/z*: 334 (M⁺), 220, 150 (100%), 149; HRMS Calcd C₂₀H₃₀O₄: 334.2144.

Found: 334.2103.

付加体混合物 (25a, 25b, 25c および 25d) と (iPrO)₂TiCl₂ の反応

0.4 M (iPrO)₂TiCl₂-toluene 溶液 (0.32 ml, 0.13 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78 °C で, Table 8, Entry 7 の条件下得られた 粗付加体混合物 (25a, b, c, d; 55 mg) の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温し, CH₂Cl₂ で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 得られた粗アルデヒド (51 mg) の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (2 ml) 混合溶液に 0 °C で NaBH₄ (17.9 mg, 0.47 mmol) を加え, 同温で 30 min 攪拌した. 反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し, Et₂O および H₂O を加え, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, AcOEt-hexane (1:2 v/v) の流分より無色油状のアルコール (170e,f,g,h; 5.7 mg, 12% from 24) ならびに無色油状のアルコール (170a,b,c,d; 23.6 mg, 52% from 24) を得た.

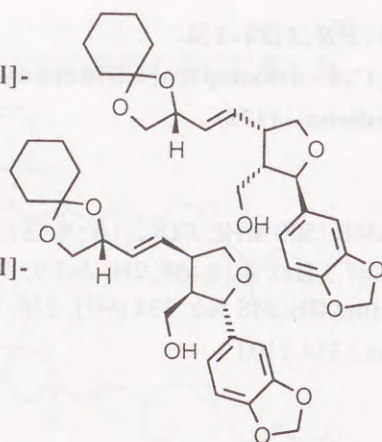
以下のスペクトルデータは Heck 付加体を混合物 25a,b および 25c,d に分離後, 各々を Lewis 酸により転位させ, 得たデータである. 混合物 25a,b を (iPrO)₂TiCl₂ により転位させると, 170a,b : 170c,d = 23:1 となり, 25a,b を TBSOTf により転位させると, 170a,b : 170c,d = 1:16 となることから 300 MHz ¹H-NMR スペクトルにより明かとなった. また, 混合物 25c,d を (iPrO)₂TiCl₂ により転位させると, 170e,f : 170g,h = 23:1 となり, 25c,d を TBSOTf により転位させると, 170e,f : 170g,h = 1:7 となることから 300 MHz ¹H-NMR スペクトルにより確認できた. それぞれの変換により得られた混合物 170a,b,c,d および 170e,f,g,h は分離困難であるので, 以下のデータは混合物のままの主成分体由来するスペクトルについてのみ記載した.

(2*S*,3*S*,4*S*,2''*R*,*E*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170a)

(2*R*,3*R*,4*R*,2''*R*,*E*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170b)



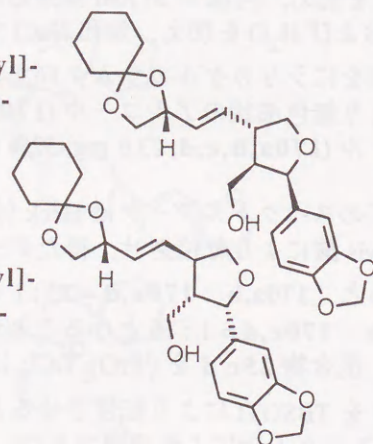
170a および **170b** ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.85 (s, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.90 (dd, 1H, $J=15.3$, 8.6 Hz), 5.63 (dd, 1H, $J=15.3$, 7.3 Hz), 4.09 (d, 1H, $J=6.7$ Hz), 4.53 (q, 1H, $J=6.7$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $J=9.2$, 6.7 Hz), 4.09 (dd, 1H, $J=8.3$, 6.4 Hz), 3.83 (dd, 1H, $J=8.6$, 5.5 Hz), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.58 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.14 (qu, 1H, $J=7.9$ Hz), 2.35 (qu, 1H, $J=6.7$ Hz), 1.64-1.52 (m, 8H), 1.49-1.30 (m, 2H + 1H, exchangeable with D_2O) ; MS m/z : 388 (M^+), 135 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_6$: 388.1886. Found : 388.1865.

(2*S*,3*R*,4*S*,2''*R*,*E*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170c)

(2*R*,3*S*,4*R*,2''*R*,*E*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170d)



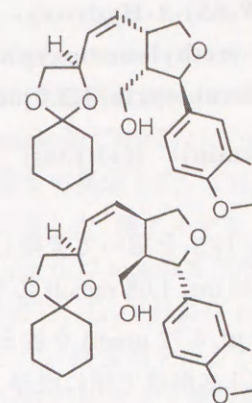
170c および **170d** ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.75 (dd, 1H, $J=15.3$, 8.5 Hz), 5.57 (dd, 1H, $J=15.3$, 7.9 Hz), 5.08 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 4.49 (q, 1H, $J=7.1$ Hz), 4.29 (t, 1H, $J=8.3$ Hz), 4.08 (dd, 1H, $J=7.9$, 6.1 Hz), 3.64 (t, 1H, $J=9.8$ Hz), 3.56 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.38 (br dd, 2H, $J=11.4$, 5.1 Hz), 3.29 (br dd, 1H, $J=11.0$, 7.3 Hz), 2.82 (qu, 1H, $J=8.1$ Hz), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.84-1.53 (m, 8H), 1.53-1.30 (m, 2H + 1H, exchangeable with D_2O).

(2*S*,3*S*,4*S*,2''*R*,*Z*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170e)

(2*R*,3*R*,4*R*,2''*R*,*Z*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170f)



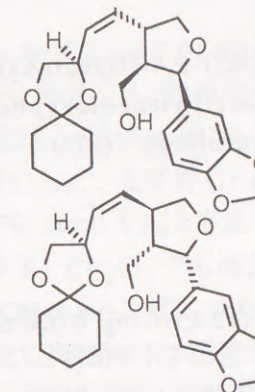
170e および **170f** ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.88-6.71 (m, 3H), 5.95 (s, 2H), 5.87 (t, 0.5H, $J=11.3$ Hz), 5.72 (t, 0.5H, $J=11.0$ Hz), 5.69 (dd, 0.5H, $J=11.0$, 8.5 Hz), 5.64 (dd, 0.5H, $J=11.6$, 7.9 Hz), 4.87 (q, 0.5H, $J=6.9$ Hz), 4.83 (q, 0.5H, $J=7.1$ Hz), 4.61 (d, 0.5H, $J=8.6$ Hz), 4.45 (d, 0.5H, $J=9.8$ Hz), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.16 (dd, 0.5H, $J=8.5$, 6.1 Hz), 4.10 (dd, 0.5H, $J=8.6$, 6.7 Hz), 3.83 (dd, 0.5H, $J=8.6$, 1.8 Hz), 3.80 (dd, 0.5H, $J=8.6$, 4.3 Hz), 3.72-3.62 (m, 0.5H), 3.69 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.57 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.51-3.45 (m, 0.5H), 2.54-2.48 (m, 0.5H), 2.37-2.31 (m, 0.5H), 1.79-1.49 (m, 8H + 1H, exchangeable with D_2O), 1.45-1.30 (m, 2H).

(2*S*,3*R*,4*S*,2''*R*,*Z*)-

4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170g)

(2*R*,3*S*,4*R*,2''*R*,*Z*)-

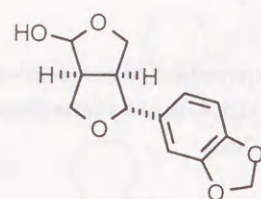
4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-tetrahydrofuran (170h)



170g および **170h** ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.83-6.75 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.57 (dd, 1H, $J=11.0$, 5.5 Hz), 5.55 (dd, 1H, $J=11.0$, 7.0 Hz), 5.08 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 4.82 (q, 1H, $J=6.9$ Hz), 4.34 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J=7.9$, 6.1 Hz), 3.58 (t, 1H, $J=8.9$ Hz), 3.51 (t, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.32 (qu, 1H, $J=6.1$ Hz), 1.63-1.49 (m, 8H), 1.44-1.22 (m, 2H + 1H, exchangeable with D_2O).

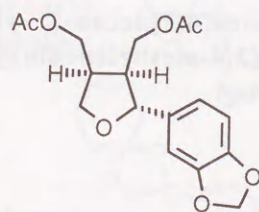
**(1*R*,5*R*,6*S*)-2-Hydroxy-
6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**

[(+)-Samin] [(+)-134]



(*i*PrO)₂TiCl₂を用いて変換した *E*-アルコール混合物 (**170a,b,c,d**; 53 mg, 0.135 mmol) と NMO (130 mg, 1.08 mmol) の THF (3 ml)-H₂O (1.5 ml) 混合溶液に、室温で 0.25 M OsO₄-THF 溶液 (27 μ l, 6.77 μ mol) を加え、45 $^{\circ}$ C で 11 h 攪拌した。Et₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物の THF (2 ml)-H₂O (2 ml) 混合溶液に、0 $^{\circ}$ C で NaIO₄ (578 mg, 2.70 mmol) を加え室温で 3 h 攪拌した。Et₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状の samin (**134**; 25.3 mg, 75 %) を得た。[α]_D²⁷ +57.1 $^{\circ}$ (*c* 0.37, CHCl₃, 62% ee) [lit.[α]_D²⁴ -88.18 $^{\circ}$ (*c* 1.1, CHCl₃) (天然型)⁴⁸]; [α]_D +81.4 $^{\circ}$ (*c* 0.5, CHCl₃) (非天然型)⁴⁷]]. 諸スペクトルデータはラセミ体のものと一致した。光学純度に関してはジアセテート (**171**) に変換後 CHIRALCEL OD (10% *i*PrOH-hexane) により 62% ee と算出し、絶対配置に関しては samin (**134**) の旋光性⁴⁸) との比較により決定した。

**(2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-Diacetoxymethyl-
2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
tetrahydrofuran (**171**)**



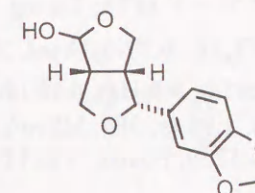
Samin (**134**; 6.0 mg, 0.024 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、0 $^{\circ}$ C で LAH (7.1 mg, 0.187 mmol) を加え、同温で 1 h 攪拌した。飽和 NH₄OH 水溶液を 2 滴加え THF で希釈した後、室温に昇温し 1 h 攪拌した。MgSO₄ で乾燥後セライトを用いて濾過し、減圧下溶媒留去した。残留物の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に 0 $^{\circ}$ C で Et₃N (35 μ l, 0.25 mmol), Ac₂O (12 μ l, 0.13 mmol) および触媒量の DMAP を順に加え、室温に昇温し 8 h 攪拌した。CH₂Cl₂ を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 3 v/v) の流分より無色油状のジアセテート (**171**; 6.2 mg, 77 %) を得た。IR (film) ν : 1740, 1730 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.82 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 4.65 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 4.31-4.09 (m, 5H), 3.82 (dd, 1H, *J*=8.8, 5.9 Hz), 2.79 (sex, 1H, *J*=6.6 Hz), 2.53 (qu, 1H, *J*=7.3 Hz), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); MS *m/z*: 336 (M⁺), 216, 203, 149, 67, 43 (100%); HRMS Calcd C₁₇H₂₀O₇: 336.1209. Found: 336.1208.

付加体混合物 (**25a**, **25b**, **25c** および **25d**) と TBSOTf の反応

TBSOTf (26 μ l, 0.11 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に -78 $^{\circ}$ C で、Table 8, Entry 7 の条件下得られた粗付加体混合物 (**25a**, **b**, **c**, **d**; 50 mg, およそ 0.093 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液を加え、同温で 1 h 攪拌した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え室温まで昇温した。CH₂Cl₂ で抽出し飽和 NaCl 水溶液で洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。粗アルデヒド (45 mg) の CH₂Cl₂ (1 ml)-MeOH (2 ml) 混合溶液に 0 $^{\circ}$ C で NaBH₄ (14 mg, 0.37 mmol) を加え、同温で 30 min 攪拌した。反応液に acetone を加えた後減圧下溶媒留去し、Et₂O および H₂O を加え、飽和 NaCl 水溶液で洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 2 v/v) の流分より無色油状のアルコール (**170e,f,g,h**; 2.3 mg, 8.6% from **24**) ならびに無色油状のアルコール (**170c,d,a,b**; 12.5 mg, 35% from **24**) を得た。諸スペクトルデータは既述した。

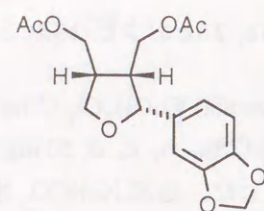
**(1*S*,5*S*,6*S*)-2-Hydroxy-
6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane**

[(-)-153]



TBSOTf を用いて変換した *E*-アルコール混合物 (**170c,d,a,b**; 15.3 mg, 0.04 mmol) と NMO (38 mg, 0.32 mmol) の THF (2 ml)-H₂O (1 ml) 混合溶液に、室温で 0.104 M OsO₄-THF 溶液 (19 μ l, 2.0 μ mol) を加え 45 $^{\circ}$ C で 11 h 攪拌した。Et₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物 (18.4 mg) の THF (2 ml)-H₂O (2 ml) 混合溶液に、室温で NaIO₄ (169 mg, 0.79 mmol) を加え室温で 3 h 攪拌した。CH₂Cl₂ を加え、H₂O、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄後、CH₂Cl₂ で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物 (64 mg) の MeOH (3 ml) 溶液に NaOMe (10 mg, 0.185 mmol) を加え室温で 2 h 攪拌した。減圧下溶媒留去し Et₂O と H₂O を加え飽和 NaCl 水溶液で洗浄後、Et₂O で再抽出し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色油状のラクトール (**151**; 6.3 mg, 64 %) を得た。[α]_D²⁶ -74.9 $^{\circ}$ (*c* 0.185, CHCl₃). 諸スペクトルデータはラセミ体のそれと一致した。また光学純度に関してはジアセテート (**173**) に変換後 CHIRALCEL OD (10% *i*PrOH-hexane) により 61% ee と算出し、絶対配置に関しては asarinin (**22**) に導き、旋光性の比較に^{57a}) より決定した。

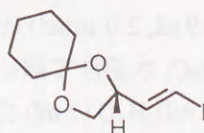
**(2*S*,3*R*,4*R*)-3,4-Diacetoxymethyl-
2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
tetrahydrofuran (173)**



ラクトール (**151**; 6.3 mg, 0.025 mmol) の THF (2 ml) 溶液に, 0℃ で LAH (9.0 mg, 0.24 mmol) を加え, 同温で 1 h 攪拌した. 飽和 NH₄OH 水溶液を 2 滴加え THF で希釈した後, 室温に昇温し 1 h 攪拌した. MgSO₄ で乾燥後セライトを用いて濾過し, 減圧下溶媒留去した. 残留物の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液に 0℃ で Et₃N (44 μl, 0.32 mmol), Ac₂O (15 μl, 0.16 mmol) および触媒量の DMAP を順に加え, 室温に昇温し 8 h 攪拌した. CH₂Cl₂ を加え, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) に付し AcOEt-hexane (1 : 3 v/v) の流分より無色油状のジアセテート (**171**; 7.4 mg, 87 %) を得た. IR (film) ν : 1740, 1730 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.77-6.74 (m, 3H), 4.99 (d, 1H, *J*=7.0 Hz), 4.33 (dd, 1H, *J*=8.8, 7.7 Hz), 4.24 (dd, 1H, *J*=11.0, 5.9 Hz), 4.10 (dd, 1H, *J*=11.0, 7.0 Hz), 3.74-3.62 (m, 3H), 2.59-2.49 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.95 (s, 3H); MS *m/z*: 336 (M⁺), 216, 203, 149, 67, 43 (100%); HRMS Calcd C₁₇H₂₀O₇: 336.1209. Found: 336.1172.

(*R*)-1-Benzylxy-3-butyn-2-ol (**23**) から *E*-ヨードオレフィン (**174**) への変換

(*R,E*)-2-(2'-Iodoethenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (174)



既述の方法で **23** から得た (*R*)-4-Ethynyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (103 mg, 0.62 mmol) の xylene (3 ml) 溶液に, ⁿBuSnH₅ (0.19 ml, 0.68 mmol) を加え, 130℃ で 24 h 攪拌した. 飽和 KF 水溶液を加え 8 h 攪拌した. Et₂O を加え有機層を分離した後, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄した. MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g) に付し, benzene-hexane (1 : 3 ~ 1 : 1 v/v) の流分より無色油状の (*R*)-4-(2"-tributylstanly)ethenyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (105 mg, 37%) を *EZ* の混合物として得た. I₂ (146 mg, 0.58 mmol) の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液に先の *EZ* 混合物の CH₂Cl₂ (1.5 ml) 溶液を -78℃ で加え, 同温で 2 h 攪拌した. 飽和 NaHSO₃ 水溶液を加え室温に昇温した後, CH₂Cl₂ を加え 10% Na₂S₂O₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の *E*-ヨードオレフィン (**174**; 49.5 mg, 73%) を得た. [α]_D²⁷ -38.3° (c 0.99, CHCl₃); IR (film): 2934, 2860, 1609 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.55 (dd, 1H, *J*=15.2, 5.9 Hz), 6.49 (d, 1H, *J*=14.7 Hz), 4.48 (q,

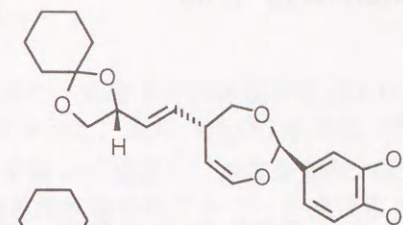
1H, *J*=6.4 Hz), 4.09 (dd, 1H, *J*=8.1, 6.2 Hz), 3.64 (dd, 1H, *J*=8.4, 7.0 Hz), 1.63-1.53 (m, 8H), 1.45-1.38 (m, 2H); MS *m/z*: 294 (M⁺), 251, 180, 55 (100%); HRMS Calcd C₁₀H₁₅IO₂: 294.0117. Found: 294.0102.

174 から導いた *E*-オレフィン付加体 (**25a,b**) の 1 : 1 ジアステレオマー混合物のスペクトルデータ;

[*E*-オレフィン付加体 (**25a,b**) に対して, 12 : 1 の比率で副生した *Z*-オレフィン付加体 (**25c,d**) を除去後のスペクトルデータである].

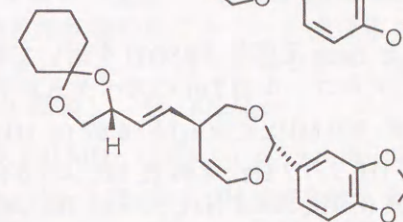
(2*S*,5*S*,2''*R,E*)-

5-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (25a)



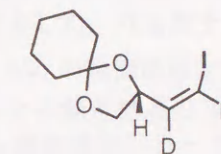
(2*R*,5*R*,2''*R,E*)-

5-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-4,5-dihydro-1,3-dioxepin (25b)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.01 (d, 1H, *J*=1.5 Hz), 6.97 (dd, 1H, *J*=8.1, 1.5 Hz), 6.79 (d, 1H, *J*=8.1 Hz), 6.43 (dd, 1H, *J*=7.3, 2.9 Hz), 5.96 (s, 2H), 5.70 (dd, 1H, *J*=15.4, 7.0 Hz), 5.64 (dd, 1H, *J*=15.7, 6.6 Hz), 5.38 (s, 1H), 4.82 (dd, 0.5H, *J*=8.1, 1.5 Hz), 4.79 (dd, 0.5H, *J*=7.3, 1.5 Hz), 4.50 (q, 1H, *J*=6.5 Hz), 4.17 (dd, 0.5H, *J*=11.4, 4.8 Hz), 4.12 (dd, 0.5H, *J*=11.0, 3.7 Hz), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.59 (t, 1H, *J*=7.7 Hz), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.29 (t, 0.5H, *J*=11.4 Hz), 3.28 (t, 0.5H, *J*=11.0 Hz), 1.64-1.53 (m, 8H), 1.50-1.35 (m, 2H).

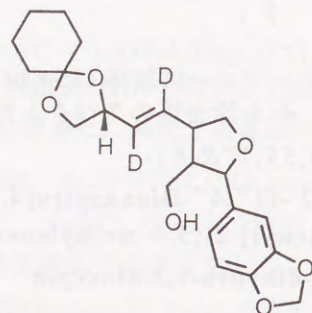
(*R,Z*)-[1',2'-²H₂]-2-(2'-Iodoethenyl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (175)



(*R,Z*)-4-Iodothynyl-1,3-dioxolane-2-spiro-1'-cyclohexane (110 mg, 0.38 mmol) の CD₃OD-d₄ (1 ml) 溶液に, 0℃ で CD₃COOD-d₄ (0.22 ml, 3.77 mmol) を加えた後室温に昇温し, 攪拌下 potassium azodicarboxylate⁵⁵⁾ (350 mg, 2.26 mmol) を少しずつ加えた. 黄色い色が退色するまで攪拌し Et₂O および H₂O を加え, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄した. MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, Et₂O-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状の d²-*Z*-ヨードオレフィン (**175**; 62 mg, 56%) を得た. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.43-6.37 (m, 0.2H), 4.78 (t, 1H, *J*=6.7 Hz), 4.23 (dd, 1H, *J*=8.5, 6.7 Hz), 3.61 (dd, 1H, *J*=8.5, 8.4 Hz), 1.64-1.58 (m, 8H), 1.45-1.37

(m, 2H); MS m/z : 296 (M^+), 253 (100%), 182, 55; HRMS Calcd $C_{10}H_{13}D_2IO_2$: 296.0242. Found: 296.0286. 500 MHz-NMR を用いたオレフィンの積分強度の比較によりおよそ 90% D化されていることを確認した。

(2*S*/*R*,3*S*/*R*,4*S*/*R*,2''*R*,*E*)-[1',2'- 2H_2]-
4-[2'-(1'',4''-Dioxaspiro[4.5]decan-2''-yl)-ethenyl]-
3-hydroxymethyl-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-
tetrahydrofuran (176)



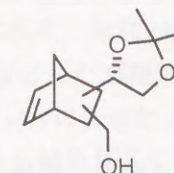
174 を Heck 反応後 TBSOTf を用いて転位させた後に、還元する既述の方法により導かれた *E*-アルコール (176) のスペクトルデータ;

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.82 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 5.84-5.55 (m, 0.2H), 5.09 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 4.49 (t, 1H, $J=7.0$ Hz), 4.29 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.08 (dd, 1H, $J=7.9$, 6.1 Hz), 3.64 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.55 (t, 1H, $J=7.7$ Hz), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.79 (q, 1H, $J=8.4$ Hz), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 8H), 1.50-1.34 (m, 2H + 1H, exchangeable with D_2O); MS m/z : 390 (M^+), 215, 150, 135 (100%), 55; HRMS Calcd $C_{22}H_{26}D_2O_6$: 390.2011. Found: 390.2020. 300 MHz-NMR を用いたオレフィンの積分強度の比較によりおよそ 90% D化されていることを確認した。

第7節 第5章第1節の実験

付加体混合物 (182) は文献記載の方法²⁰⁾で合成した。

Norbornene alcohol (184)

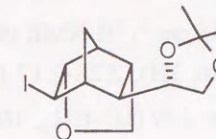


LAH (826 mg, 21.8 mmol) の THF (150 ml) 懸濁液に、氷冷下付加体混合物 (182) (5.02 g, 18.9 mmol) の THF (10 ml) 溶液を滴下し、1 h 攪拌した。飽和 NH_4OH 水溶液 (15 ml) をゆっくり加え 10 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去し、無色油状物の粗アルコール混合物 (184; 4.68 g > 100%) を得た。精製することなく次の反応に用いた。以下のデータは一部シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより精製し、 Et_2O -hexane (1:1 v/v) の流分から得たものである。IR (film) ν : 3400 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.33-6.18 (m, 1H), 6.10-5.98 (m, 1H), 4.15-3.87 (m, 2H), 3.83-3.53 (m, 1H), 3.35 (br d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.90 (dd, 2H, $J=4.0$, 2.0 Hz), 1.95-1.65 (m, 1H), 1.50 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.48 (t, 2H, $J=2.0$ Hz), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.20-1.00 (m, 1H); MS m/z : 214 (M^+), 209, 66 (100%).

粗アルコール混合物 (184) の I_2 との反応

粗アルコール混合物 (184) (5.10 g, 22.8 mmol) の THF (40 ml)-飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (10 ml) 懸濁液に $NaHCO_3$ (9.56 g, 113.9 mmol) 加えた後冷却し、 I_2 (11.56 g) を加え 20 min 攪拌した。 Et_2O で抽出し、有機層を 5% $Na_2S_2O_3$ 水溶液、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (270 g) に付し Et_2O -hexane (1:8 v/v) の低極性流分から黄色油状のヨードエーテル (187; 1.35 g, 17.0%) を得、高極性流分から無色結晶のヨードエーテル (32; 5.26 g, 66.0%) を得た。また、 Et_2O の低極性流分から黄色油状のヨードエーテル (189; 120 mg, 2.0%) を得、高極性流分から黄色油状のヨードエーテル (188; 590 mg, 9.0%) を得た。

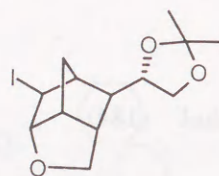
(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,8*S*,1'*S*)-
4-Iodo-2-(1',2'-*O*-isopropylidene-
1',2'-dihydroxyethyl)-
6-oxatricyclo[3.2.1.1^{3,8}]nonane (187)



187; $[\alpha]_D^{24}$ -18.3° (c 0.94, $CHCl_3$); 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.71 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 4.05 (dd, 1H, $J=7.9$, 6.1 Hz), 3.97 (dt, 1H, $J=8.5$, 6.1 Hz), 3.76 (dd, 1H, $J=7.9$, 3.7 Hz), 3.69 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J=7.9$, 6.1 Hz), 2.64-2.63 (m, 1H), 2.48 (dd,

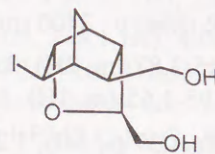
1H, $J=6.7, 4.3$ Hz), 2.10 (d, 1H, $J=11.6$ Hz), 2.00 (d, 1H, $J=10.4$ Hz), 1.46 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS m/z : 350 (M^+), 335, 275, 223, 165 (100%); HRMS Calcd $C_{12}H_{16}IO_3$: 350.0379. Found: 350.0380.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,8*R*,1'*S*)-
4-Iodo-2-(1',2'-*O*-isopropylidene-
1',2'-dihydroxyethyl)-
6-oxatricyclo[3.2.1.1^{3,8}]nonane (32)



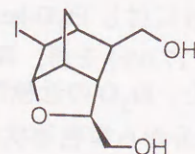
32; hexane より再結晶し無色プリズム晶として得た. mp 76-77 °C (hexane); $[\alpha]_D^{24} +18.5^\circ$ (c 1.04, $CHCl_3$); 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.72 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 4.08 (dd, 1H, $J=7.9, 6.1$ Hz), 3.95 (dt, 1H, $J=9.8, 6.7$ Hz), 3.71 (dd, 1H, $J=8.5, 3.7$ Hz), 3.68 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 3.64 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 3.60 (dd, 1H, $J=7.9, 6.1$ Hz), 2.61-2.60 (m, 2H), 2.13 (d, 1H, $J=11.6$ Hz), 1.98 (d, 1H, $J=9.8$ Hz), 1.88 (dd, 1H, $J=6.7, 3.7$ Hz), 1.49 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS m/z : 350 (M^+), 335, 223, 165 (100%); HRMS Calcd $C_{12}H_{16}IO_3$: 335.0154 (M^+-CH_3). Found: 335.0144; Anal. Calcd: C, 44.69, H, 5.46. Found: C, 44.59, H, 5.47.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*,7*S*,8*S*)-
2,7-Bis(hydroxymethyl)-4-iodo-
6-oxatricyclo[3.2.1.1^{3,8}]nonane (189)



189; IR (film) ν : 3375 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.72 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 4.05 (ddd, 1H, $J=7.9, 6.1, 3.1$ Hz), 3.83 (dd, 1H, $J=11.6, 6.7$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J=9.2, 5.5$ Hz), 3.63 (d, 1H, $J=2.5$ Hz), 3.59 (dd, 1H, $J=11.6, 8.6$ Hz), 3.42 (t, 1H, $J=10.4$ Hz), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 2.28-2.26 (m, 2H), 2.07 (dd, 1H, $J=11.6, 1.2$ Hz), 1.98 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.83 (d, 1H, $J=11.6$ Hz); MS m/z : 279 (M^+-CH_2OH , 100%), 261, 165; HRMS Calcd $C_9H_{12}IO_2$: 278.9882 (M^+-CH_2OH). Found: 278.9875.

(1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,7*S*,8*R*)-
2,7-Bis(hydroxymethyl)-4-iodo-
6-oxatricyclo[3.2.1.1^{3,8}]nonane (188)

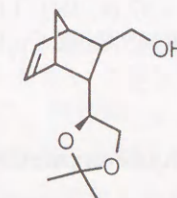


188; IR (film) ν : 3375 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.72 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 4.16-3.31 (m, 6H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.00 (br s, 2H, exchangeable with D_2O), 2.03-1.74 (m, 3H); MS m/z : 279 (M^+-CH_2 , 100%); HRMS Calcd $C_9H_{12}IO_2$: 278.9882 (M^+-CH_2). Found: 278.9871.

Mulzer ら⁶⁶⁾と同一条件下反応させることにより得られた付加体混合物 (183) を, 上述したものと同一の条件下還元することにより導いた, 粗アルコール混合物 (184) と I_2 との反応

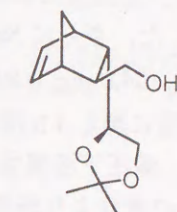
粗アルコール混合物 (184) (510 mg, 2.28 mmol) の THF (4 ml)-飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 ml) 懸濁液に $NaHCO_3$ (956 mg, 11.4 mmol) 加えた後冷却し, I_2 (1.16 g) を加え 1 min 攪拌した. Et_2O で抽出し, 有機層を 5% $Na_2S_2O_3$ 水溶液, 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液, 飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄, $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g) に付し Et_2O -hexane (1:8 v/v) の低極性流分から黄色油状のヨードエーテル (187; 66.5 mg, 8.7%) を得, 高極性流分から無色結晶のヨードエーテル (32; 216 mg, 28.3%) を得た. また, Et_2O -hexane (1:1 v/v) の低極性流分から黄色油状のヨードエーテル (186; 31.7 mg, 6.2%) を得, 高極性流分から黄色油状のヨードエーテル (185; 24.5 mg, 4.8%) を得た. さらに, Et_2O の低極性流分から黄色油状のヨードエーテル (189; 62.3 mg, 9.8%) を得, 高極性流分から黄色油状のヨードエーテル (188; 268 mg, 42.2%) を得た. 187, 32, 189 および 188 の諸スペクトルデータは上述した.

(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*,1'*S*)-3-Hydroxymethyl-
2-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (185)



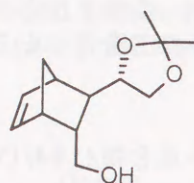
185; IR (film) ν : 3450 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.22 (ddd, 1H, $J=5.6, 3.2, 0.7$ Hz), 6.08 (dd, 1H, $J=5.4, 2.7$ Hz), 3.92-3.56 (m, 5H), 2.98 (br s, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 1.90-1.64 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40-1.02 (m, 2H).

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,1'*S*)-3-Hydroxymethyl-
2-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (186)



186; IR (film) ν : 3475 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.30 (dd, 1H, $J=5.9, 3.4$ Hz), 5.95 (dd, 1H, $J=5.6, 2.9$ Hz), 4.09 (dd, 1H, $J=7.6, 5.6$ Hz), 3.75-3.33 (m, 4H), 2.98 (m, 1H, exchangeable with D_2O), 2.68 (br s, 1H), 1.85-1.25 (m, 4H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

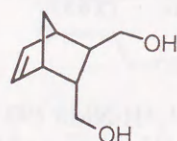
(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,1'*S*)-3-Hydroxymethyl-
2-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (190)



ヨードエーテル (**32**; 4.64 g, 13.3 mmol) の MeOH (50 ml) に活性 Zn (4.33 g, 66.3 mmol) を加え、室温で 3 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残渣に Et₂O を加え、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去し、無色油状の粗アルコール (**190**; 3.20 g, > 100% from **32**) 得た。精製することなく次の反応に用いた。以下のデータは一部シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付すことにより精製し、Et₂O-hexane (1 : 1 v/v) の流分から得たものである。

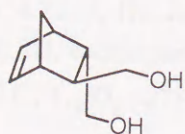
[α]_D²⁵ +0.47° (c 0.84, CHCl₃); IR (film) ν : 3440 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.25 (dd, 1H, *J*=5.5, 3.1 Hz), 6.05 (dd, 1H, *J*=6.1, 3.1 Hz), 4.07 (dd, 1H, *J*=7.9, 6.1 Hz), 3.98 (td, 1H, *J*=7.9, 5.5 Hz), 3.65 (t, 1H, *J*=7.9 Hz), 3.34 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 2.91 (br s, 2H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.62 (br s, 1H, exchangeable with D₂O), 1.50 (d, 1H, *J*=9.2 Hz), 1.45 (dd, 1H, *J*=9.2, 1.8 Hz), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.08 (ddd, 1H, *J*=9.2, 3.7, 1.8 Hz); MS *m/z*: 225, 224 (M⁺), 209, 66 (100%); HRMS Calcd C₁₃H₂₀O₃ : 224.1411. Found : 224.1434.

(2*R*,3*R*)-2,3-Dihydroxymethyl-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene [(+)-**181**]



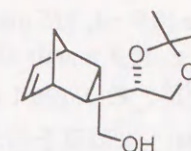
粗アルコール (**190**, 67.0 mg, 0.299 mmol) の MeOH (1.0 ml) 溶液に氷冷下 10% HCl 水溶液 (0.5 ml) を加え、室温まで昇温し 25 min 攪拌した。再び氷冷し、NaHCO₃ の粉末を少しずつ加え中性にした。さらに NaIO₄ (100 mg, 0.468 mmol) 水溶液 (0.5 ml) を加え 25 min 攪拌した後、NaBH₄ (34.0 mg, 0.899 mmol) を加え、10 min 同温で攪拌した。CH₂Cl₂ で希釈し H₂O を加え室温に戻し 1 h 攪拌した。有機層を分取し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄、MgSO₄ で乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) に付し、Et₂O の流分より無色油状のジオール [(+)-**181**; 41.0 mg, 89%] を得た。諸スペクトルデータは報告値⁶⁴⁾と一致した。

(2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxymethyl-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene [(-)-**181**]



ヨードエーテル (**187**) に関しても同一の変換を行い [(-)-**181**] に導いた。中間体 **191** のスペクトルデータを以下に示す。

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*,1'*S*)-3-Hydroxymethyl-
2-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (191)



[α]_D²⁰ -11.1° (c 1.03, CHCl₃); IR (film) ν : 3200 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.19 (dd, 1H, *J*=6.1, 3.1 Hz), 6.01 (dd, 1H, *J*=5.5, 3.1 Hz), 4.19 (dd, 1H, *J*=7.9, 5.5 Hz), 3.89 (ddd, 1H, *J*=10.4, 7.3, 6.1 Hz), 3.89 (ddd, 1H, *J*=10.4, 7.3, 6.1 Hz), 3.67 (t, 1H, *J*=7.3 Hz), 3.62 (qu, 1H, *J*=6.1 Hz), 3.05 (td, 1H, *J*=9.8, 1.8 Hz), 2.84 (br s, 1H), 2.73 (dd, 1H, *J*=6.7, 2.4 Hz, exchangeable with D₂O), 2.44 (br d, 1H, *J*=1.2 Hz), 2.18 (dq, 1H, *J*=9.8, 4.9 Hz), 1.51 (br d, 1H, *J*=8.6 Hz), 1.45 (dd, 1H, *J*=8.6, 1.8 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.18 (ddd, 1H, *J*=10.4, 4.3, 1.8 Hz); MS *m/z*: 224 (M⁺), 209, 193, 66 (100%); HRMS Calcd C₁₃H₂₀O₃ : 224.1412. Found : 224.1427.

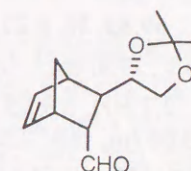
ヨードジオール (**188**) から (2*R*,3*R*)-2,3-dihydroxymethyl-bicyclo[2.2.1]hepta-5-ene [(+)-**181**] への変換

ヨードジオール (**188**; 28.4 mg, 0.097 mmol) の MeOH (1 ml) 溶液に活性 Zn (67.0 mg, 1.02 mmol) を加え室温下 3.3 h 攪拌した後、反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮し CH₂Cl₂ を用いて綿栓濾過し濾液を減圧下留去した。残留物 (30 mg) の MeOH (1.0 ml) 溶液に氷冷下 NaIO₄ (61.0 mg, 0.285 mmol) の水溶液 (0.5 ml) を加え 20 min 攪拌した。続いて、NaBH₄ (15.3 mg, 0.405 mmol) を同温下で加え 30 min 攪拌した後、反応液をセライトを用いて濾過し減圧下溶媒留去した。残留物を CH₂Cl₂ で希釈し飽和 NaCl 水溶液で洗浄、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3.8 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 1 v/v) の流分よりジオール [(+)-**181**; 11.0 mg, 74%] を得た。諸スペクトルデータは文献値⁶⁸⁾のデータと一致した。

また、ヨードジオール (**189**) に関しても同一の変換を行い (2*S*,3*S*)-2,3-dihydroxymethyl-bicyclo[2.2.1]hepta-5-ene [(-)-**181**] に導いた。

第 8 節 第 5 章第 2 節の実験

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,1'*S*)-3-Formyl-
2-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (195)



5.75 M Phosgen dimer-CH₂Cl₂ 溶液 (10.9 ml, 62.4 mmol) の CH₂Cl₂ (160 ml) 溶液に、

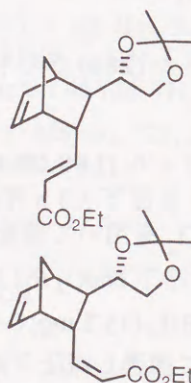
dimethylsulfoxide (8.9 ml, 125 mmol) を -60°C で滴下し、同温で 30 min 攪拌した。粗アルコール (**190**; 4.66 g, 20.8 mmol) の CH_2Cl_2 (40 ml) 溶液を -60°C で上記反応剤に滴下し、30 min 攪拌した後、 Et_3N (26.1 ml, 187 mmol) を同温で滴下し、45 min 攪拌した後室温まで昇温した。5% HCl 水溶液を加え、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機層を分取し飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去し黄色油状の粗アルデヒド (**195**; 5.73 g) を得た。精製することなく次の反応に用いた。以下のデータは一部シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 Et_2O -hexane (1:1 v/v) の流分から無色油状物として得たものである。IR (film) ν : 1710 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 9.39 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 6.34 (dd, 1H, $J=4.0, 2.0$ Hz), 6.10 (dd, 1H, $J=4.0, 2.0$ Hz), 4.14-3.86 (m, 3H), 3.75-3.48 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.08 (br s, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,1'*S*,*E*)-

2-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
3-(2''-ethoxycarbonyl)ethenyl-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (**33**)

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,1'*S*,*Z*)-

2-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
3-(2''-ethoxycarbonyl)ethenyl-
bicyclo[2.2.1]hept-5-ene (**196**)



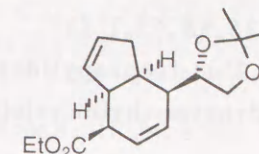
粗アルデヒド (**195**; 7.98 g, 35.9 mmol) の CH_2Cl_2 (100 ml) 溶液に室温で carboethoxymethylenetriphenylphosphorane (27.11 g, 77.8 mmol) を加え 30 h 攪拌した後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (400 g) に付し、 Et_2O -hexane (1:9 v/v) の低極性流分として無色油状の (*Z*)-1,5-ジエン (**196**; 680 mg, 7% from **32**) を得、高極性流分として無色固体の (*E*)-1,5-ジエン (**33**; 6.89 g, 73% from **32**) を得た。

33; 無色針状晶; mp $38-39^{\circ}\text{C}$ (hexane); $[\alpha]_D^{24} -109.3^{\circ}$ (c 0.97, CHCl_3); IR (film) ν : 1715 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 6.58 (dd, 1H, $J=17.5, 9.5$ Hz), 6.32 (dd, 1H, $J=5.6, 2.7$ Hz), 6.07 (dd, 1H, $J=5.6, 2.7$ Hz), 5.76 (dd, 1H, $J=17.5, 0.7$ Hz), 4.16 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.11-3.82 (m, 2H), 3.71-3.40 (m, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.85 (br s, 1H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.28 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); MS m/z : 293, 292 (M^+), 277, 66 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 292.1675. Found: 292.1632; Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 69.53, H, 8.53. Found: C, 69.83, H, 8.27.

196; IR (film) ν : 1720 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 6.33 (dd, 1H, $J=5.6, 2.7$ Hz), 6.03 (dd, 1H, $J=5.6, 2.7$ Hz), 5.90-5.60 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.30-3.33 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.38 (br s, 1H), 1.77-1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); MS m/z : 292 (M^+), 277, 66 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 292.1675. Found: 292.1681.

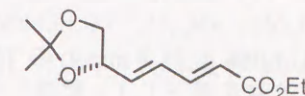
(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,1'*S*)-

2-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
5-ethoxycarbonylbicyclo[4.3.0]non-3,7-diene (**34**)



Ethyl (*S*,2*E*,4*E*)-

6,7-*O*-Isopropylidene-6,7-dihydroxyheptdienoate
(**197**)



(*E*)-1,5-ジエン (**33**; 8.93 g, 30.6 mmol) の *o*-dichlorobenzene (90 ml) 溶液を超音波で 30 min 脱気した後、2 h 加熱還流した。冷後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (350 g) に付し、 Et_2O -hexane (1:8 v/v) の流分より転位体 (**34**) および $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -不飽和エステル (**197**) および出発原料 (**33**) の混合物を得た。一部、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 Et_2O -hexane (1:20 v/v) の低極性流分より転位体 (**34**) を白色結晶物として得、高極性流分より化合物 (**197**) を無色油状物として得た。

34; 無色針状晶; mp $39-41^{\circ}\text{C}$ (hexane); $[\alpha]_D^{26} +31.9^{\circ}$ (c 1.32, CHCl_3); IR (film) ν : 1730 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.33 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 6.31 (t, 1H, $J=3.0$ Hz), 5.70 (dd, 1H, $J=5.0, 2.5$ Hz), 5.54 (dt, 1H, $J=8.8, 3.0$ Hz), 5.40 (dd, 1H, $J=5.8, 2.5$ Hz), 4.29-4.12 (m, 4H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.38 (dd, 1H, $J=16.8, 9.5$ Hz), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 292 (M^+), 277, 101 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: 292.1675. Found: 292.1703; Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4$: C, 69.83, H, 8.53. Found: C, 69.79, H, 8.26.

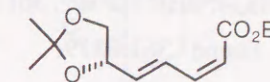
197; $[\alpha]_D^{24} +31.1^{\circ}$ (c 1.27, CHCl_3); IR (film) ν : 1710, 1650, 1620 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz,

CDCl_3) δ : 7.27 (dd, 1H, $J=15.4, 10.5$ Hz), 6.44 (dd, 1H, $J=15.4, 10.5$ Hz), 6.04 (dd, 1H, $J=15.9, 14.9$ Hz), 5.91 (d, 1H, $J=15.1$ Hz), 4.62 (q, 1H, $J=6.3$ Hz), 4.21 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.15 (dd, 1H, $J=8.1, 6.1$ Hz), 3.63 (dd, 1H, $J=8.3, 7.6$ Hz), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); MS m/z : 226 (M^+); HRMS Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 226.1205. Found: 226.1189.

(*Z*)-1,5-ジエン (**196**) の逆 Diels-Alder 成積体 (**198**)

Ethyl (*S*,2*Z*,4*E*)-

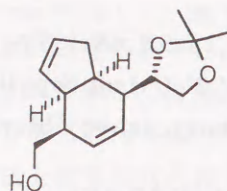
6,7-*O*-Isopropylidene-6,7-dihydroxyheptdienoate
(**198**)



$[\alpha]_D^{28} +25.8^{\circ}$ (c 0.51, CHCl_3); IR (film) ν : 1710, 1640, 1600 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (ddt, 1H, $J=15.4, 11.2, 1.0$ Hz), 6.57 (td, 1H, $J=11.2, 0.6$ Hz), 5.98 (dd, 1H, $J=15.4, 7.3$ Hz), 5.70 (d, 1H, $J=11.5$ Hz), 4.66 (br q, 1H, $J=6.6$ Hz), 4.22 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 4.10 (d, 1H, $J=6.4$ Hz), 3.64 (dd, 1H, $J=8.1, 7.3$ Hz), 1.45 (s, 3H), 1.40 (d, 3H, $J=0.5$ Hz), 1.30 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); MS m/z : 226 (M^+), 211, 196, 181, 72 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 226.1205. Found: 226.1212.

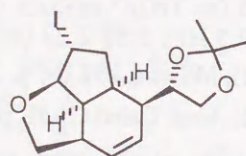
(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,1'*S*)-

2-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
5-hydroxymethylbicyclo[4.3.0]non-3,7-diene (199)



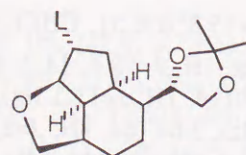
LAH (1.086 g, 28.7 mmol) の THF (50 ml) 懸濁液に、氷冷下混合体 (33, 34, 197) の THF (20 ml) 溶液を滴下し 1 h 攪拌した。飽和 NH₄OH 水溶液 (20 ml) をゆっくり加え、9 h 攪拌した後反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (200 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 6 v/v) の流分より無色油状のアルコール (199; 3.97 g, 49% from 32) を得た。[α]_D²³ -23.6° (c 0.998, CHCl₃); IR (film) ν : 3440 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 5.90 (dt, 1H, *J*=9.3, 2.7 Hz), 5.78-5.40 (m, 3H), 4.35-4.00 (m, 3H), 3.75 (d, 2H, *J*=7.3 Hz), 3.75-3.53 (m, 1H), 3.41-2.88 (m, 2H), 2.57-2.00 (m, 4H), 1.58 (s, 1H, exchangeable with D₂O), 1.45 (s, 3H); MS *m/z*: 250 (M⁺), 29 (100%); HRMS Calcd C₁₅H₂₂O₃ : 250.1569. Found : 250.1567; Anal. Calcd C₁₅H₂₂O₃ : C, 71.97, H, 8.86. Found : C, 72.00, H, 8.90.

(1*R*,4*R*,5*R*,7*R*,8*S*,11*S*,1'*S*)-5-Iodo-
8-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
3-oxatricyclo[5.3.1.0^{4,11}]undec-9-ene (200)



アルコール (199; 534 mg, 2.14 mmol) の THF (8 ml)-飽和 NaHCO₃ 水溶液 (2 ml) 懸濁液に、氷冷下 NaHCO₃ (1.80 g, 21.4 mmol) および I₂ (1.09 g, 4.28 mmol) を加え 30 min 攪拌した。Et₂O で抽出し、有機層を 5% Na₂S₂O₃ 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 10 v/v) の流分より無色油状のヨードエーテル (200; 652 mg, 84%) を得た。[α]_D²⁵ +10.9° (c 1.07, CHCl₃); ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 5.76 (br d, 1H, *J*=10.2 Hz), 5.59 (br d, 1H, *J*=14.7 Hz), 4.85 (br d, 1H, *J*=5.6 Hz), 4.39 (br d, 1H, *J*=4.6 Hz), 4.28-3.40 (m, 5H), 3.40-2.86 (m, 2H), 2.86-2.43 (m, 2H), 1.95-1.55 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); MS *m/z*: 361 (M⁺-CH₃), 43 (100%); HRMS Calcd C₁₄H₁₈IO₃ : 361.0302 (M⁺-CH₃). Found : 361.0319.

(1*R*,4*R*,5*R*,7*R*,8*S*,11*S*,1'*S*)-5-Iodo-
8-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
3-oxatricyclo[5.3.1.0^{4,11}]undecane (201)



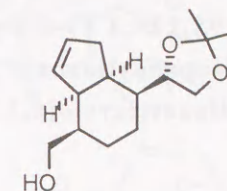
ヨードエーテル (200; 652 mg, 1.73 mmol) の AcOEt (5 ml) 溶液に PtO₂ (33 mg) を加え、水素気流下、常温常圧で 1 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下濃

縮し、無色油状の粗飽和体 (201; 673 mg) を得た。精製することなく次の反応に用いた。一部高速液体クロマトグラフィー [ダイソー IR-120-10/25-ODS 系 (逆層系)] に付し、MeCN-H₂O (1 : 1 v/v) の流分より得た無色油状物から各種スペクトルデータを測定した。

[α]_D²⁵ +4.01° (c 1.39, CHCl₃); ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 4.96 (br d, 1H, *J*=5.4 Hz), 4.44 (br d, 1H, *J*=4.6 Hz), 4.25-3.37 (m, 5H), 3.17-2.28 (m, 4H), 2.00-1.55 (m, 4H), 1.50-1.00 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS *m/z*: 378 (M⁺), 43 (100%); HRMS Calcd C₁₄H₁₈IO₃ : 363.0457 (M⁺-CH₃). Found : 363.0432; Anal. Calcd C₁₅H₂₁IO₃ : C, 47.61, H, 6.13. Found : C, 47.41, H, 6.46.

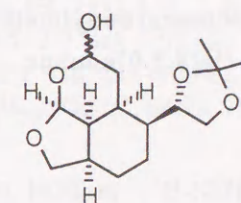
(1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,1'*S*)-

2-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
5-hydroxymethylbicyclo[4.3.0]non-7-ene (202)



粗飽和体 (201; 5.97 g, 15.79 mmol) の MeOH (30 ml) 溶液に活性 Zn (5.16 g, 78.95 mmol) を加え、40 °C で 3 h 攪拌した後、セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残留物に Et₂O を加え、0.5% HCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 8 v/v) の流分より無色油状のモノオレフィン (202; 3.672 g, 92%) を得た。[α]_D²² +108.2° (c 0.95, CHCl₃); IR (film) ν : 3420 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 5.95-5.74 (m, 1H), 5.70-5.46 (m, 1H), 4.08-3.26 (m, 5H), 3.09-2.64 (m, 3H), 2.38-2.17 (m, 2H+1H, exchangeable with D₂O), 2.08-1.73 (m, 3H), 1.50-1.00 (m, 2H), 1.48 (s, 1H, exchangeable with D₂O), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); MS *m/z*: 252 (M⁺), 237, 43 (100%); HRMS Calcd C₁₅H₂₄O₃ : 252.1725 (M⁺-CH₃). Found : 252.1721.

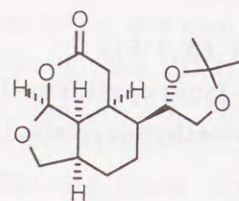
(1*R*,4*S*,6*R/S*,8*R*,9*S*,12*S*,1'*S*)-6-Hydroxy-
9-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
3,5-dioxatricyclo[6.3.1.0^{4,12}]dodecane (205)



モノオレフィン (202; 1.67 g, 6.627 mmol) の THF (20 ml)-H₂O (10 ml) 混合溶液に氷冷下 NMO (1.075 g, 7.952 mmol) を加えた後、0.15 M OsO₄-THF 溶液 (3.31 ml, 0.497 mmol) を加え、10 min 同温で攪拌した後、室温まで昇温し 2 h 攪拌した。再び氷冷にし NaIO₄ (2.126 g, 9.941 mmol) 水溶液 (4 ml) を加え 5 min 攪拌した後、室温まで昇温し 20 min 攪拌した。Et₂O で希釈し H₂O を加え有機層を分取後、飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。水層を合わせ CH₂Cl₂ で抽出 (2 回) を行い、先の Et₂O 層と合わせ、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、AcOEt-hexane (1 : 4 v/v) の流

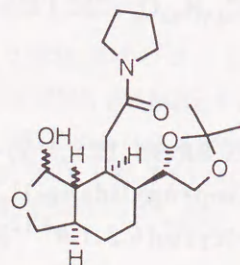
分より無色固体のラクツール (**205**; 1.78 g, 95%) を得た。一部はさらに Et₂O から再結晶し無色針状晶としてラクツール (**205**) を得、各種スペクトルデータを測定した。mp 91–93 °C (Et₂O); $[\alpha]_D^{23} +6.96^\circ$ (c 0.60, CHCl₃); IR (Nujol) ν : 3430 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 5.63 (br d, 1H, *J*=5.1 Hz), 5.53–5.48 (m, 0.2H), 5.18–5.08 (m, 0.8H), 4.18–4.03 (m, 0.2H), 4.07 (dd, 0.8H, *J*=7.7, 5.9 Hz), 3.98–3.88 (m, 0.2H), 3.95 (t, 0.8H, *J*=10.3, 8.8 Hz), 3.60 (t, 0.8H, *J*=7.3 Hz), 2.97–2.87 (m, 1H), 2.62–2.47 (m, 1H), 2.37–2.13 (m, 2H), 1.80–1.50 (m, 6H), 1.50–1.14 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); MS *m/z*: 285 (M⁺+1), 269 (M⁺-CH₃); HRMS Calcd C₁₄H₂₁O₅: 269.1388 (M⁺-CH₃). Found: 269.1395.

(1*R*,4*S*,8*R*,9*S*,12*S*,1'*S*)-6-Hydroxy-9-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-6-oxo-3,5-dioxatricyclo[6.3.1.0^{4,12}]dodecane (**206**)



粗ラクツール (**205**; 116 mg, 0.411 mmol) の benzene (12 ml) 溶液に Fetizon 試薬⁶⁸⁾ (1.74 g) を加え、10 h 加熱還流した。冷後セライトを用いて濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (6 g) に付し、AcOEt-hexane (1:2 v/v) の流分より無色油状の δ -ラクトン (**206**; 92 mg, 82% from **202**) を得た。 $[\alpha]_D^{26} -95.0^\circ$ (c 0.52, CHCl₃); IR (film) ν : 1755 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 5.96 (br d, 1H, *J*=4.6 Hz), 4.16–3.52 (m, 5H), 2.92–2.18 (m, 5H), 1.84–1.50 (m, 3H), 1.40–1.00 (m, 2H), 1.38 (s, 1H), 1.33 (s, 3H); MS *m/z*: 282 (M⁺), 267 (100%); HRMS Calcd C₁₅H₂₂O₅: 282.1466. Found: 282.1459; Anal. Calcd C₁₅H₂₂O₅: C, 63.81, H, 7.85. Found: C, 63.93, H, 7.72.

(1*R*/*S*,2*R*,3*S*,6*R*,9*R*/*S*,1'*S*)-9-Hydroxy-3-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-8-oxabicyclo[4.3.0]nonane (**207**)

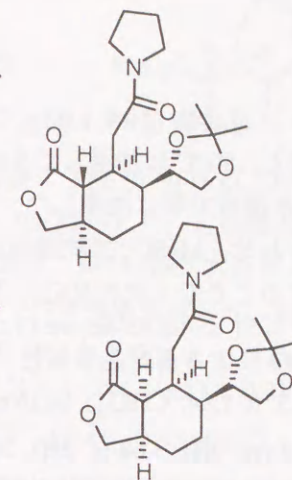


Pyrrolidine (3.68 ml, 44.1 mmol) および 19% (w/v) trimethylaluminum-hexane 溶液 (15.2 ml, 40.1 mmol) から製した 0.5 M dimethylaluminumpyrrolidide-benzene 溶液 (58.6 ml, 29.3 mmol) を δ -ラクトン (**206**; 1.42 g, 5.04 mmol) の benzene (10 ml) 溶液に滴下し、室温で 2 h 攪拌した。1% HCl 水溶液を加え、Et₂O で希釈し分取した。飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、水層は CH₂Cl₂ で再抽出した後有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (85 g) に付し AcOEt の流分より無色不定形固体のピロリジンアミド (**207**; 1.32 g, 74%) を得た。なお、低極性流分において回収された原料を考慮すると 82% の収率であった。

$[\alpha]_D^{22} +37.6^\circ$ (c 0.54, CHCl₃); IR (Nujol) ν : 3275, 1610 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 5.58–5.22 (m, 1H), 4.35–4.00 (m, 3H), 3.64–3.25 (m, 6H), 2.86–1.00 (m, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS *m/z*: 353 (M⁺), 338, 113 (100%); HRMS Calcd C₁₉H₃₁NO₃: 353.2202. Found: 353.2155.

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*,1'*S*)-3-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-9-oxo-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-8-oxabicyclo[4.3.0]nonane (**208a**)

(1*S*,2*R*,3*S*,6*R*,1'*S*)-3-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-9-oxo-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-8-oxabicyclo[4.3.0]nonane (**208b**)

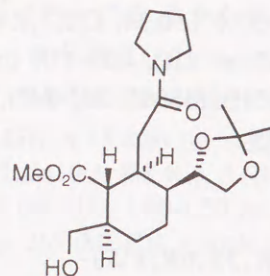


ピロリジンアミド (**207**; 1.26 g, 3.57 mmol) の benzene (70 ml) 溶液に Fetizon 試薬⁶⁸⁾ (18.9 g) を加え、1 h 加熱還流した。冷後セライトを用いて濾過し、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (36 g) に付し、AcOEt-hexane (2:1 v/v) の低極性流分より無色不定形固体の γ -ラクトン (**208a**; 0.67 g, 53% from **207**) を得、高極性流分より無色不定形固体の γ -ラクトン (**208b**; 0.35 g, 28% from **207**) を得た。

1*R* 体 (**208a**); $[\alpha]_D^{28} +108.4^\circ$ (c 0.95, CHCl₃); IR (Nujol) ν : 1770, 1625 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.34 (dd, 1H, *J*=8.8, 6.5 Hz), 4.19 (td, 1H, *J*=9.5, 5.3 Hz), 4.06 (dd, 1H, *J*=7.8, 5.5 Hz), 3.81 (dd, 1H, *J*=10.8, 8.8 Hz), 3.52 (t, 1H, *J*=8.8 Hz), 3.44 (t, 1H, *J*=6.3 Hz), 3.49–3.40 (m, 2H), 3.33 (dd, 1H, *J*=16.3, 4.5 Hz), 2.77 (dd, 1H, *J*=16.3, 11.3 Hz), 2.60 (tt, 1H, *J*=11.3, 4.5 Hz), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.25–2.16 (m, 1H), 2.14 (dd, 1H, *J*=12.5, 11.1 Hz), 1.99–1.81 (m, 5H), 1.78 (dq, 1H, *J*=12.8, 3.0 Hz), 1.64 (dt, 1H, *J*=12.5, 3.0 Hz), 1.57 (dq, 1H, *J*=10.8, 2.8 Hz), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H); MS *m/z*: 352, 351 (M⁺), 336, 113 (100%); HRMS Calcd C₁₉H₂₉NO₅: 351.2046. Found: 351.2058; Anal. Calcd C₁₉H₂₉NO₅: C, 64.93, H, 8.32, N, 3.99. Found: C, 64.73, H, 8.17, N, 4.08.

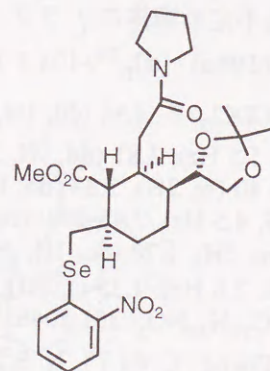
1*S* 体 (**208b**); $[\alpha]_D^{27} +2.41^\circ$ (c 0.99, CHCl₃); IR (Nujol) ν : 1770, 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.23–4.18 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, *J*=10.3, 8.0 Hz), 3.94 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 3.61–3.51 (m, 2H), 3.46 (t, 2H, *J*=6.5 Hz), 3.39 (t, 1H, *J*=8.5 Hz), 3.14 (dd, 1H, *J*=16.5, 8.0 Hz), 3.00 (dd, 1H, *J*=16.9, 6.3 Hz), 2.90 (t, 1H, *J*=5.0 Hz), 2.80–2.74 (m, 1H), 2.51 (sex, 1H, *J*=4.3 Hz), 1.99–1.81 (m, 5H), 1.72–1.67 (m, 1H), 1.59 (qt, 1H, *J*=13.8, 3.8 Hz), 1.54 (dq, 1H, *J*=14.8, 3.8 Hz), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS *m/z*: 351 (M⁺), 336, 43 (100%); HRMS Calcd C₁₉H₂₉NO₅: 351.2046. Found: 351.2090; Anal. Calcd C₁₉H₂₉NO₅: C, 64.93, H, 8.32, N, 3.99. Found: C, 64.63, H, 8.30, N, 3.94.

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*,1'*S*)-6-Hydroxymethyl-3-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-1-methoxycarbonyl-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)-cyclohexane (209)



γ -ラクトン混合物 (**208**; 1.02 g, 2.91 mmol) の MeOH (10 ml) 溶液に K_2CO_3 (87 mg, 0.63 mmol) を加え、50 °C に加温して 9 h 攪拌した。冷後 Et_2O で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄した。それぞれの水層を合わせ CH_2Cl_2 で抽出した後 2 つの有機層を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去し、粗セコエステル (**209**; 1.15 g) を得た。精製することなく次の反応に用いた。以下のデータは一部シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し $AcOEt$ -hexane (1 : 1 v/v) を用いて精製し、各種スペクトルデータを測定した。 $AcOEt$ による再結晶後無色リン片状の物質として得られた。mp 198-222 °C ($AcOEt$); $[\alpha]_D^{24} +45.3^\circ$ (c 1.04, $CHCl_3$); IR (Nujol) ν : 3370, 1720, 1615 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.42-3.24 (m, 9H), 3.68 (s, 3H), 2.92-1.10 (m, 15H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS m/z : 383 (M^+), 368, 113 (100%), 70 (100%); HRMS Calcd $C_{20}H_{33}NO_6$: 383.2308. Found: 383.2321; Anal. Calcd: C, 62.64, H, 8.67, N, 3.65. Found: C, 62.56, H, 8.92, N, 3.59.

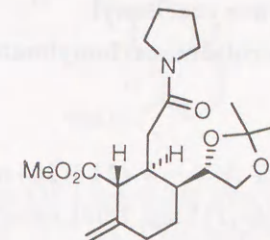
(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*,1'*S*)-3-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-1-methoxycarbonyl-6-(2''-nitrophenylselenomethyl)-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)cyclohexane (210)



粗セコエステル (**209**; 1.15 g) の THF (10 ml) 溶液に、2-nitrophenyl selenocyanate (1.02 g, 4.50 mmol) を加え、室温で攪拌し次に nBu_3P (1.12 ml, 4.50 mmol) を同温で滴下し 1 h 攪拌した後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g) に付し、 $AcOEt$ -hexane (1 : 1 v/v) の流分より黄色不定形固体のセレニド (**210**; 0.92 g, 52% from **208**) を得た。また、 $AcOEt$ の流分より **208b** (0.25 g, 23%) を回収した。 $[\alpha]_D^{24} +29.8^\circ$ (c 0.61, $CHCl_3$); IR (Nujol) ν : 1730, 1635 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.27 (dt, 1H, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.60-7.20 (m, 3H), 4.33-3.97 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.60-3.25 (m, 6H), 3.11-2.86 (m, 1H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.35-0.85 (m, 7H), 1.35 (s, 3H), 1.25 (s, 3H); MS m/z : 553 (M^+-CH_3),

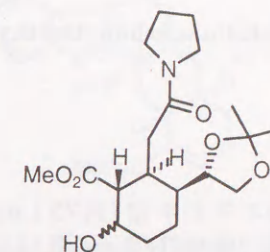
113 (100%); HRMS Calcd $C_{25}H_{33}N_2O_7Se$: 553.1455 (M^+-CH_3). Found: 553.1463.

(1*R*,2*R*,3*S*,1'*S*)-3-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-1-methoxycarbonyl-6-methylene-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)cyclohexane (212)



セレニド (**210**; 1.42 g, 2.50 mmol) の THF (12 ml) 溶液に 30% (w/v) H_2O_2 (2.55 ml, 25.0 mmol) を氷冷下滴下し、10 min 攪拌後室温まで昇温し 9 h 攪拌した。反応後 H_2O を加え hexane で希釈し抽出した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄し、それぞれの水層を合わせ CH_2Cl_2 で再抽出した後、2 つの有機層を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g) に付し、 Et_2O -hexane (4 : 1 v/v) の流分より無色粘調油状のエキソオレフィン (**212**; 0.71 g, 78%) を得た。 Et_2O から再結晶して無色プリズム晶を得た。 $[\alpha]_D^{26} -62.4^\circ$ (c 0.98, $CHCl_3$); IR (Nujol) ν : 1730, 1630 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.01 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.10-3.12 (m, 8H), 3.68 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.08-0.84 (m, 8H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS m/z : 365 (M^+), 350, 113 (100%).

(1*R*,2*R*,3*S*,6*R*/*S*,1'*S*)-6-Hydroxy-3-(1',2'-*O*-isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-1-methoxycarbonyl-2-(pyrrolidinocarbonylmethyl)cyclohexane (214)

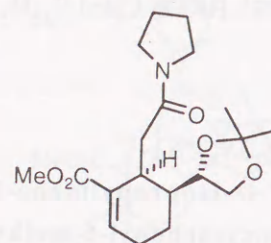


エキソオレフィン (**212**; 251 mg, 0.688 mmol) の MeOH (5 ml) 溶液を、オゾンで飽和させ、-68 °C で 15 min 攪拌し、次に N_2 で溶液中の過剰のオゾンを 1 h かけて同温で置換した。同温で $NaBH_4$ (286 mg, 7.57 mmol) を加え、-15 °C までゆっくりと昇温した。-15 °C で 1% HCl 水溶液で弱酸性にし、 CH_2Cl_2 で希釈し室温に戻した。 H_2O を加え有機層を分取し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和 $NaCl$ 水溶液で順に洗浄、 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 $AcOEt$ の流分より無色不定形固体の 2 級アルコール (**214**; 180 mg, 71%) を得た。 $[\alpha]_D^{24} +23.3^\circ$ (c 0.77, $CHCl_3$); IR (film) ν : 3420, 1730, 1630 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.11-3.80 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.65-3.05 (m, 5H), 2.64-1.00 (m, 15H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); MS m/z : 369 (M^+), 354, 113 (100%); HRMS Calcd $C_{19}H_{31}NO_6$: 369.2151. Found: 369.2155.

(5*S*,6*R*,1'*S*)-

5-(1',2'-*O*-Isopropylidene-1',2'-dihydroxyethyl)-
1-methoxycarbonyl-

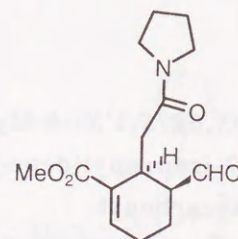
6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)cyclohex-1-ene (215)



2級アルコール (214; 208 mg, 0.564 mmol) の Et₂O (7.5 ml)-MeCN (2.5 ml) 混合溶液に, imidazole (115 mg, 1.691 mmol) と DBU (0.84 ml, 5.64 mmol) 存在下, Ph₃P (444 mg, 1.691 mmol) と I₂ (429 mg, 1.691 mmol) を同時に加え, 50 °C で 2 h 加熱還流した. 冷後 Et₂O と CH₂Cl₂ で希釈し, 10% Na₂S₂O₃ 水溶液, 1% HCl 水溶液, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し, MeOH-Et₂O (1 : 19 v/v) の流分より無色粘調状の不飽和エステル (215; 177 mg, 89%) を得た. $[\alpha]_D^{23} -101.4^\circ$ (c 1.04, CHCl₃); IR (film) ν : 1710, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 6.94 (t, 1H, *J*=3.7 Hz), 4.17-3.92 (m, 2H), 3.76-3.30 (m, 5H), 3.70 (s, 3H), 2.88-2.54 (m, 2H), 2.40-2.15 (m, 3H), 2.03-1.20 (m, 7H), 1.40 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); MS *m/z*: 352, 351 (M⁺), 336, 293, 113 (100%); HRMS Calcd C₁₉H₂₉NO₅: 351.2046. Found: 351.2037.

(5*S*,6*R*)-5-Formyl-1-methoxycarbonyl-

6-(pyrrolidinocarbonylmethyl)cyclohex-1-ene (217)

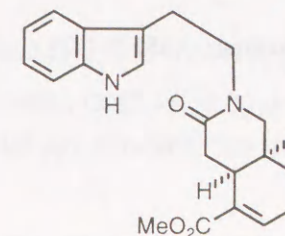


不飽和エステル (215; 73.1 mg, 0.208 mmol) の THF (1 ml)-5% HCl 水溶液 (1 ml) 混合溶液に, HIO₄·2H₂O (71.2 mg, 0.312 mmol) を氷冷下加え 15 min 攪拌した後, 室温まで昇温し 40 min 攪拌した. 再び氷冷とし飽和 NaHCO₃ 水溶液および NaHCO₃ をゆっくり加えおよそ pH 8 にした. この溶液に CH₂Cl₂ を加え有機層を分取し, 10% Na₂S₂O₃ 水溶液, 1% HCl 水溶液, 飽和 NaHCO₃ 水溶液, 飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄, MgSO₄ で乾燥後, 減圧下溶媒留去し, 黄色油状の粗アルデヒド (217; 60.5 mg) を得た. 精製することなく次の反応に用いた. 以下のデータは粗製の 217 を用いて測定することにより得た. IR (film) ν : 1720, 1710, 1640 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 9.83 (s, 1H), 7.04 (t, 1H, *J*=3.7 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.49-3.23 (m, 4H), 2.75-2.52 (m, 1H), 2.43-2.18 (m, 4H), 2.05-1.40 (m, 7H).

(1*S*,6*R*)-8-(Indolyl-2'-ethyl)-

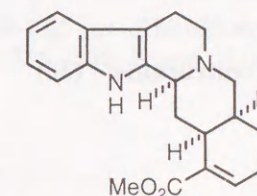
7-methoxycarbonyl-4-oxo-

3-azabicyclo[4.4.0]dec-7-ene (219)



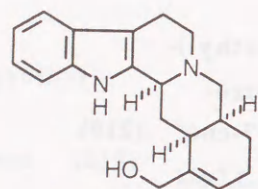
粗アルデヒド (217; 60.5 mg) の MeOH (2 ml) 溶液に tryptamine (38.1 mg, 0.238 mmol) を加え, 室温で 1.5 h 攪拌した後冷却し, 氷冷下 1 M NaBH₄ 水溶液 (0.32 ml, 0.324 mmol) を加え 8 min 攪拌した後室温まで昇温し 15 min 攪拌した. CH₂Cl₂ で希釈し H₂O を加え 15 min 攪拌した後, 有機層を分取し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, K₂CO₃ で乾燥後減圧下溶媒留去し, 黄色固体の粗 2級アミン (218; 100.6 mg) を得た. 精製することなく次の反応に用いた. 粗 2級アミン (218; 100.6 mg) の toluene (4 ml) 溶液を, 140 °C で 12 h 加熱還流した. 冷後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し, AcOEt の流分よりラクタム (219; 47.9 mg, 65% from 215, 4 steps) を得た. $[\alpha]_D^{24} +50.7^\circ$ (c 0.63, CHCl₃); IR (Nujol) ν : 3400, 1710, 1625 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 8.42 (br s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.40-6.90 (m, 5H), 3.80-3.30 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.11-2.74 (m, 4H), 2.40-1.20 (m, 7H); MS *m/z*: 353, 352 (M⁺), 143 (100%); HRMS Calcd C₂₁H₂₄N₂O₃: 352.1787. Found: 352.1768.

(3*S*,15*R*,20*S*)-Anhydro- α -yohimbine (220)



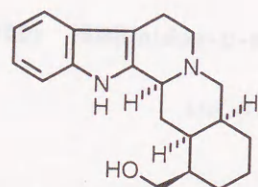
ラクタム (219; 47.9 mg, 0.136 mmol) の MeCN (2 ml) 溶液に, POCl₃ (0.13 ml, 1.36 mmol) を加え 90 °C で 1 h 攪拌し, 冷後減圧下溶媒留去した. 残留物を精製することなく MeOH (3 ml) に溶解し, 氷温下 1M NaBH₄ 水溶液 (2.3 ml, 2.31 mmol) を加え同温下 30 min 攪拌した. 室温に冷却し, CH₂Cl₂ および H₂O を加え 30 min 攪拌した. 有機層を抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, K₂CO₃ で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し, MeOH-Et₂O (1 : 19 v/v) の流分より無色固体のアンヒドロ- α -ヨヒンビン (220; 38.6 mg, 84% from 219) を得た. MeOH から再結晶し無色プリズム晶を得た. mp 209 °C (MeOH) [lit.^{78a} 195-197 °C (ラセミ体)]; $[\alpha]_D^{22} -101.3^\circ$ (c 0.92, CHCl₃); IR (Nujol) ν : 3400, 1700 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (br s, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.30-6.98 (m, 5H), 3.95-1.25 (m, 15H), 3.78 (s, 3H); MS *m/z*: 336 (M⁺, 100%); HRMS Calcd C₂₁H₂₄N₂O₂: 336.1838. Found: 336.1822.

(-)-Nitrarine (35)

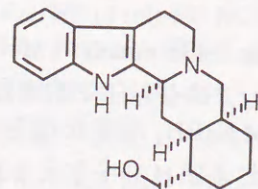


アンヒドロ- α -ヨヒンビン (**220**; 43.5 mg, 0.129 mmol) の THF (1.5 ml) 溶液に、氷冷下 1.0 M DIBAL-toluene 溶液 (0.47 ml, 0.466 mmol) を加え 45 min 攪拌した。同温で飽和 NH_4OH 水溶液を加え、つづいて THF で希釈し室温で 12 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を K_2CO_3 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g) に付し、 Et_2O -hexane (2 : 1 v/v) の流分より無色結晶の (-)-nitrarine (**35**; 37.7 mg, 95% from **220**) を得た。以下のデータは MeOH より再結晶し得られた無色針状晶を用いて測定した。mp 114-116 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{23}$ -175.9° (c 0.75, CHCl_3); IR (Nujol) ν : 3400, 3300 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (s, 1H, exchangeable with D_2O), 7.45 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.12 (td, 1H, $J=7.9, 1.2$ Hz), 7.07 (td, 1H, $J=7.9, 1.2$ Hz), 5.68 (br s, 1H), 4.18 (d, 1H, $J=12.2$ Hz), 4.06 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 3.14 (d, 1H, $J=11.0$ Hz), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, $J=11.0, 1.2$ Hz), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.52-2.46 (m, 1H), 2.43 (br dt, 1H, $J=12.2, 4.9$ Hz), 2.23 (br dt, 1H, $J=12.2, 3.1$ Hz), 2.11 (br s, 1H+1H, exchangeable with D_2O), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.80 (br d, 2H, $J=12.2$ Hz), 1.54 (q, 1H, $J=12.2$ Hz), 1.52 (br dd, 1H, $J=12.8, 3.1$ Hz); MS m/z : 310, 309, 308(M^+), 307; HRMS Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: 308.1888. Found: 308.1867.

(-)-Dihydronitrarine (36)



16-*epi*-Dihydronitrarine (224)

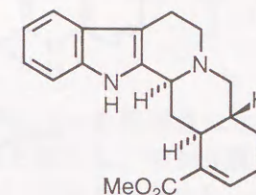


(-)-nitrarine (**35**; 36.3 mg, 0.118 mmol) の AcOEt (1.5 ml) 溶液に PtO_2 (10.8 mg) を加え、水素気流下常圧で 9 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下溶媒留去した。残留物を $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ (1 : 9 v/v) を展開溶媒とするシリカゲル薄層クロマトグラフィー (3 回展開) に付し、低極性成分から無色固体の (-)-dihydronitrarine (**36**; 28.8 mg, 79%) を得た。**36**; mp 154-157 °C (MeOH); $[\alpha]_D^{23}$ -70.3° (c 0.35, CHCl_3); IR (Nujol) ν : 3420, 3270 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (br s, 1H), 7.51-6.98 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.56 (d, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.15-0.86 (m, 19H); MS m/z : 312, 311, 310 (M^+), 309 (100%); HRMS Calcd

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 310.2045. Found: 310.2053.

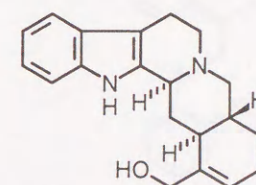
高極性成分から無色結晶の化合物 (**224**; 3.2 mg, 9% from **35**) を得た。**224**; $[\alpha]_D^{23}$ -50.0° (c 0.06, CHCl_3); IR (Nujol) ν : 3425, 3275 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (br s, 1H), 7.52-7.04 (m, 4H), 3.72 (m, 1H), 3.72 (d, 2H, $J=6.1$ Hz); MS m/z : 310 (M^+), 309 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$: 310.2044. Found: 310.2030.

Anhydroyohimbine (222)



(\pm)-Yohimbine (**221**; 352 mg, 0.993 mmol) の Et_2O (24 ml)- MeCN (8 ml) 混合溶液に、imidazole (203 mg, 2.98 mmol) および DBU (1.49 ml, 9.93 mmol) 存在下、 Ph_3P (781 mg, 2.99 mmol) および I_2 (756 mg, 2.99 mmol) を同時に加え、50 °C で 2.5 h 加熱還流した。冷後 Et_2O と CH_2Cl_2 で希釈し、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、1% HCl 水溶液、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (35 g) に付し、 Et_2O -hexane (1 : 1 v/v) の流分より無色固体の (\pm)-anhydroyohimbine (**222**; 177 mg, 89%) を得た。IR (Nujol) ν : 3400, 1700 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (br s, 1H), 7.50-7.03 (m, 4H), 6.88 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (br d, 1H, $J=11.3$ Hz), 3.20-2.55 (m, 5H), 2.46-2.13 (m, 4H), 1.85-1.05 (m, 5H); MS m/z : 336 (M^+), 335, 297, 254, 163, 91 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 336.1836. Found: 336.1809.

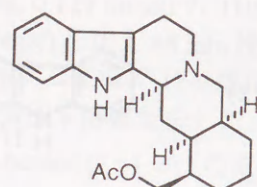
20 β -*epi*-Nitrarine (223)



(\pm)-anhydroyohimbine (**222**; 118 mg, 0.351 mmol) の THF (2 ml) 溶液に、氷冷下 1.0 M DIBAL-toluene 溶液 (1.26 ml, 1.26 mmol) を加え 15 min 攪拌した。同温で飽和 NH_4OH 水溶液を加え、つづいて THF で希釈し室温で 12 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を K_2CO_3 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、 Et_2O -hexane (2 : 1 v/v) の流分より無色固体の (\pm)-20 β -*epi*-nitrarine (**223**; 126 mg, 95%) を得た。IR (Nujol) ν : 3420, 3240 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (s, 1H, exchangeable with D_2O), 7.45 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.10 (td, 1H, $J=7.3, 1.2$ Hz), 7.06 (td, 1H, $J=7.9, 1.2$ Hz), 5.59 (s, 1H), 4.11 (d, 1H, $J=12.2$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J=12.8$ Hz), 3.18 (d, 1H, $J=9.8$ Hz), 3.06 (dd, 1H, $J=11.0, 5.5$ Hz), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.93

(dd, 1H, $J=11.6, 3.7$ Hz), 2.77 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 2.70 (dd, 1H, $J=15.3, 4.3$ Hz), 2.57 (td, 1H, $J=11.6, 4.9$ Hz), 2.41 (dt, 1H, $J=12.2, 2.4$ Hz), 2.14 (t, 1H, $J=11.0$ Hz), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.99 (br t, 1H, $J=11.6$ Hz), 1.69 (br q, 1H, $J=12.2$ Hz), 1.61 (br dd, 1H, $J=12.2, 3.1$ Hz), 1.32 (q, 1H, $J=11.6$ Hz), 1.28-1.22 (m, 1H); MS m/z : 309, 308 (M^+), 307, 309, 297, 254, 163, 91 (100%); HRMS Calcd $C_{20}H_{24}N_2O$: 308.1888. Found: 308.1883.

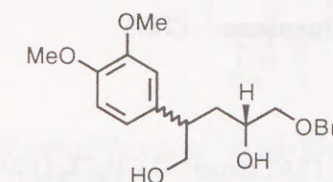
O-Acetyldihydronitrarine (205)



(-)-dihydronitrarine (35; 10.0 mg, 0.032 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 ml)-pyridine (0.5 ml) 混合溶液に、氷冷下 $AcCl$ (6.8 ml, 0.096 mmol) を加え、室温に昇温し 1 h 攪拌した。減圧下溶媒留去し、得られた残留物に CH_2Cl_2 および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え、つづいて有機層を飽和 $NaCl$ 水溶液で洗浄し、 K_2CO_3 で乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (3 g) に付し、 $MeOH-Et_2O$ (1 : 50 v/v) の流分より無色固体の acetyl dihydronitrarine (205; 5.5 mg, 49%) を得た。諸スペクトルデータは、再結晶することなく測定した。mp 204-208°C [lit.²⁴) 93-95°C]; IR (Nujol) ν : 3330, 1710 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (br s, 1H), 7.52-7.04 (m, 4H), 4.03 (d, 2H, $J=7.7$ Hz), 3.25-2.35 (m, 7H), 2.20-1.00 (m, 11H), 2.11 (s, 3H); MS m/z : 353 (M^++3), 352 (M^++2), 351 (M^++1); HRMS Calcd $C_{22}H_{27}N_2O_2$ (M^++1): 351.2072. Found: 351.2065.

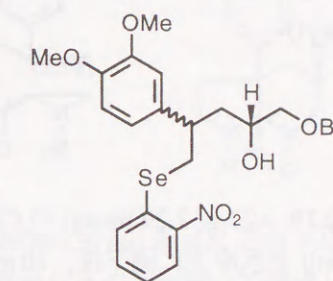
第9節 第6章の実験

(2R/S,4R)-5-Benzyloxy-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxypentane-1-ol (227)



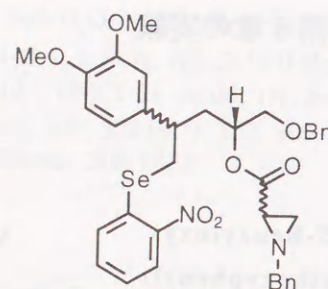
LAH (102.4 mg, 2.70 mmol) の THF (30 ml) 懸濁液に氷冷下ラクトン混合物^{28b}) (226; 840 mg, 2.456 mmol) の THF (4 ml) 溶液を滴下し、40 min 攪拌した。飽和 NH_4OH 水溶液 (2 ml) をゆっくり加え THF で希釈した後、室温まで昇温し 10 h 攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を $MgSO_4$ で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、 Et_2O の流分より無色油状のジオール (227; 821 mg, 97%) を得た。IR (film) ν : 3400 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.34-7.30 (m, 5H), 6.79-6.74 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.74 (d, 2H, $J=6.4$ Hz), 3.84-3.54 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 2H), 3.09-2.84 (m, 1H), 2.45 (br s, 2H, exchangeable with D_2O), 1.84 (br t, 2H, $J=6.8$ Hz); MS m/z : 346 (M^+), 328, 316, 207, 178, 91 (100%); HRMS Calcd $C_{20}H_{26}O_5$: 346.1780. Found: 346.1753; Anal. Calcd $C_{20}H_{26}O_5$: C, 69.34, H, 7.56. Found: C, 69.34, H, 7.65.

(2R/S,4R)-1-Benzyloxy-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxy-5-(2-nitrophenyl)selenopentane (228)



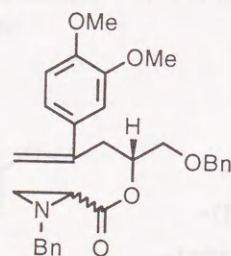
ジオール (227; 13.7 g, 39.6 mmol) の THF (300 ml) 溶液に 2-nitrophenyl selenocyanate (11.6 g, 51.5 mmol) を加え室温で攪拌し、次に nBu_3P (12.8 ml) を同温で滴下した。1 h 攪拌した後減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (600 g) に付し、 Et_2O -hexane (2 : 1~4 : 1 v/v) の流分より黄色油状のセレニド (228; 19.8 g, 94%) を得た。IR (film) ν : 3500, 3450 cm^{-1} ; 1H -NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.20-8.19 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 7.57-7.05 (m, 3H), 6.78-6.71 (m, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.59-3.06 (m, 6H), 2.46 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 2.22-1.60 (m, 2H); MS m/z : 531 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd $C_{26}H_{29}NO_6Se$: 531.1160. Found: 531.1149.

(2*R*,4*R*/*S*,1'*R*/*S*)-2-[(1'-Benzyl)-
azilidinoyloxy]-1-benzyloxy-
4-(3,4-dimethoxyphenyl)-
5-(2-nitrophenylseleno)pentane (229)



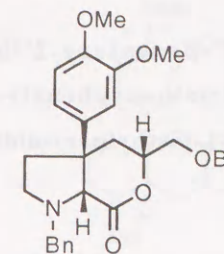
セレニド (228; 9.88 g, 18.61 mmol) の CH_2Cl_2 (100 ml) 溶液に対し, -10°C で Et_3N (10.38 ml, 74.44 mmol) を滴下した後, 同温で 2,3-dibromopropionyl chloride (2.59 ml, 22.33 mmol) を滴下して 30 min 攪拌した. benzylamine (3.05 ml, 27.92 mmol) を滴下した後, 室温まで昇温し, さらに 5 h 攪拌した. 飽和 NaHCO_3 水溶液を加え CH_2Cl_2 で抽出し, 有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄, K_2CO_3 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (300 g) に付し, AcOEt -hexane (2 : 1 v/v) の流分より黄色油状のアジリジンエステル (229; 11.99 g, 93%) を得た. IR (film) ν : 1730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 8.51 (br d, 1H, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.28-7.26 (m, 10H), 7.49-7.21 (m, 3H), 6.73-6.60 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.52-4.38 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 1.5H), 3.76 (s, 1.5H), 3.59-3.09 (m, 8H), 2.32-2.10 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H); MS m/z : 690 (M^+), 488, 311, 91 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7\text{Se}$: 690.1844. Found: 690.1868.

(2*R*,1'*R*/*S*)-4-[(1'-Benzyl)-
azilidinoyloxy]-5-benzyloxy-
2-(3,4-dimethoxyphenyl)-
pent-1-ene (41)



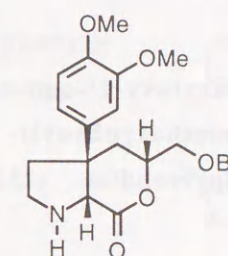
アジリジンエステル (229; 2.27 g, 3.29 mmol) の CH_2Cl_2 (15 ml) 溶液に, 30% (w/v) H_2O_2 水溶液 (3.36 ml, 32.9 mmol) を氷冷下に滴下後, 10 min 攪拌し室温まで昇温し, さらに 9 h 攪拌した. 反応後飽和 NaHCO_3 水溶液を加え CH_2Cl_2 で希釈し抽出した. 有機層を分取し飽和 NaCl 水溶液で洗浄し, 2つの水層を合わせ CH_2Cl_2 で再抽出した後, 2つの有機層を合わせ K_2CO_3 で乾燥後減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70 g) に付し, AcOEt -hexane (1 : 6 v/v) の流分より黄色油状のエキソオレフィン (41; 1.59 g, 99%) を得た. IR (film) ν : 1734 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.20 (m, 10H), 7.05-6.24 (m, 3H), 5.25 (br s, 1H), 5.05-5.04 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.55-4.42 (m, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.84 (br d, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H); MS m/z : 487 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$: 487.2359. Found: 487.2392; Anal. Calcd $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$: C, 73.9, H, 6.82, N, 2.87. Found: C, 73.69, H, 6.94, N, 2.55.

(1*R*,4*R*,6*R*)-9-Benzyl-4-benzyloxymethyl-
6-(3,4-dimethoxyphenyl)-9-aza-
3-oxa-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane (42)



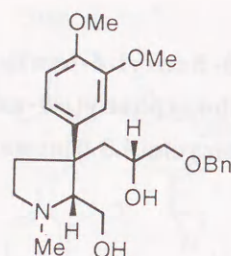
エキソオレフィン (41; 570 mg, 1.17 mmol) の xylene (30 ml) 溶液を封管に入れ, 18 mmHg で超音波照射下脱気した後にアルゴンで置換した. 250°C で 20 min 攪拌し室温まで冷却した. 反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し, Et_2O -hexane (1 : 1 v/v) の流分より黄色油状の付加体 (42; 480 mg, 85%) を得た. $[\alpha]_D^{27} +78.3^\circ$ (c 2.79, CHCl_3); IR (film) ν : 1720 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.22 (m, 10H), 6.79 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.69 (s, 1H), 6.68 (d, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.59 (d, 1H, $J=12.0\text{ Hz}$), 4.55 (d, 1H, $J=12.0\text{ Hz}$), 4.47 (d, 1H, $J=13.4\text{ Hz}$), 4.19-4.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (dd, 1H, $J=11.0, 4.9\text{ Hz}$), 3.59 (dd, 1H, $J=11.0, 4.9\text{ Hz}$), 3.57 (s, 1H), 3.54 (d, 1H, $J=13.4\text{ Hz}$), 3.11 (ddd, 1H, $J=8.5, 8.5, 5.5\text{ Hz}$), 2.50 (dd, 1H, $J=15.9, 10.4\text{ Hz}$), 2.48 (t, 1H, $J=12.8\text{ Hz}$), 2.16 (ddd, 1H, $J=12.8, 7.9, 5.5\text{ Hz}$), 2.08 (ddd, 1H, $J=12.2, 9.8, 5.5\text{ Hz}$), 1.90 (dd, 1H, $J=14.0, 1.8\text{ Hz}$); MS m/z : 487 (M^+), 91 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$: 487.2359. Found: 487.2381; Anal. Calcd $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{NO}_5$: C, 73.90, H, 6.82, N, 2.87. Found: C, 73.57, H, 6.72, N, 2.79.

(1*R*,4*R*,6*R*)-4-Benzyloxymethyl-
6-(3,4-dimethoxyphenyl)-9-aza-
3-oxa-2-oxobicyclo[4.3.0]nonane (230)



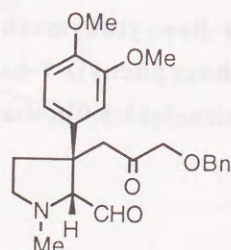
付加体 (42; 4.29 g, 8.81 mmol) の MeOH (30 ml) 溶液に 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (1.3 g) を加え, 水素気流下室温で 8 h 攪拌した. 反応液をセライトを用いて濾過し, 濾液を減圧下溶媒留去した. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (120 g) に付し, AcOEt の流分より黄色不定形の 2級アミン (230; 3.09 g, 88%) を得た. $[\alpha]_D^{27} -8.7^\circ$ (c 0.71, CHCl_3); IR (film) ν : $3330, 1730\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (s, 5H), 6.97-6.85 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.50-4.30 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.66 (dd, 1H, $J=11.4, 5.7\text{ Hz}$), 3.52 (dd, 1H, $J=11.4, 5.7\text{ Hz}$), 2.45 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 1H), 2.30-1.80 (m, 4H); MS m/z : 397 (M^+), 205 (100%); HRMS Calcd $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 397.1889. Found: 397.1891.

(2*R*,3*R*,2'*R*)-3-(3'-Benzyloxy-2'-hydroxy-propyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-hydroxymethyl-1-methylpyrrolidine (231)



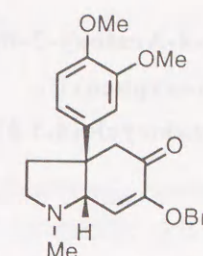
2級アミン (230; 1.50 g, 3.78 mmol) の MeOH (80 ml) 溶液に氷冷下 37% (w/v) ホルムアルデヒド水溶液 (4.2 ml, 56.7 mmol) を加え、同温で 1 h 攪拌した後、NaBH₄ (3.67 g, 94.5 mmol) を少しずつ加え、室温に昇温し 2 h 攪拌した。再び氷冷し、10% HCl 水溶液を弱アルカリ性になるまで加え、H₂O および Et₂O で希釈した。有機層を分取した後、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、2つの水層を合わせ CH₂Cl₂ で再抽出 (2回) した。3つの有機層を合わせ K₂CO₃ で乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物を active II となるように調製した塩基性アルミナ (300 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、MeOH-CHCl₃ (1:1 v/v) の流分より無色油状のジオール (231; 1.10 g, 70%) を得た。[α]_D³¹ -20.8° (c 0.74, CHCl₃); IR (film) ν: 3360 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 7.29 (s, 5H), 6.98-6.75 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.66-3.43 (m, 1H), 3.26 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 3.25 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.80 (br s, 2H, exchangeable with D₂O), 2.37 (s, 3H), 2.95-1.70 (m, 4H); MS *m/z*: 415 (M⁺), 414, 384 (100%), 304, 91; HRMS Calcd C₂₄H₃₃NO₅: 415.2359. Found: 415.2329.

(2*R*,3*R*)-3-(3'-Benzyloxy-2'-oxo-propyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-formyl-1-methylpyrrolidine (232)



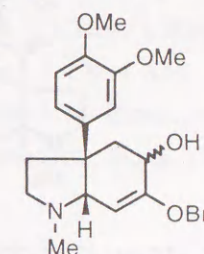
Oxalyl chloride (0.085 ml, 0.976 mmol) の CH₂Cl₂ (10 ml) 溶液に DMSO (0.138 ml, 1.944 mmol) を -71 °C で滴下し、同温で 15 min 攪拌した。ジオール (231; 45 mg, 0.108 mmol) の CH₂Cl₂ (2 ml) 溶液を -71 °C で上記反応剤に滴下し、1.5 h 攪拌した後、Et₃N (0.41 ml, 2.916 mmol) を同温で滴下し 20 min 攪拌した。室温まで昇温し CH₂Cl₂ で希釈後、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、2つの水層に対し再び CH₂Cl₂ で順次抽出した。CH₂Cl₂ 層を合わせ K₂CO₃ で乾燥後減圧下溶媒留去し、黄色油状の粗アルデヒド (232; 76 mg) を得た。精製することなく次の反応に用いた。以下のデータは精製することなく測定したものである。IR (film) ν: 1715 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 9.73 (d, 1H, *J*=3.4 Hz), 7.29 (m, 5H), 6.90-6.80 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (d, 1H, *J*=15.2 Hz), 3.68-3.18 (m, 2H), 3.55 (d, 1H, *J*=15.1 Hz), 3.12 (d, 1H, *J*=3.7 Hz), 3.09 (d, 1H, *J*=15.6 Hz), 2.86 (d, 1H, *J*=15.7 Hz), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

(1*R*,6*R*)-3-Benzyloxy-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-9-methyl-9-aza-4-oxobicyclo[4.3.0]non-2-ene (233)



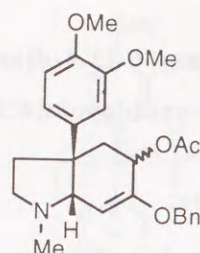
粗アルデヒド (232, 76 mg) の EtOH (3 ml) 溶液に氷冷下 0.5 N NaOH 水溶液 (0.3 ml) を滴下した。室温まで昇温し 11 h 攪拌した後、H₂O を加え Et₂O で希釈した。有機層を分取した後、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、2つの水層を順次 CH₂Cl₂ で抽出した後、有機層を合わせ K₂CO₃ で乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g) に付し、MeOH-AcOEt (1:20 v/v) の流分より無色固体のエノン (233; 31.9 mg, 75% from 231) を得た。AcOEt による再結晶後無色針状晶を得た。mp 160.5-164 °C; [α]_D³¹ -9.4° (c 0.61, CHCl₃); IR (film) ν: 1690, 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (s, 5H), 6.75 (s, 3H), 5.68 (d, 1H, *J*=5.9 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.31 (d, 1H, *J*=15.6 Hz), 3.13 (d, 1H, *J*=5.4 Hz), 2.88 (d, 1H, *J*=15.6 Hz), 2.79-2.48 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.27 (m, 2H); MS *m/z*: 393 (M⁺), 365, 302, 274, 236, 91 (100%); HRMS Calcd C₂₄H₂₇NO₄: 393.1940. Found: 393.1922.

(1*R*,4*R/S*,6*R*)-3-Benzyloxy-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-hydroxy-9-methyl-9-azabicyclo[4.3.0]non-2-ene (234)



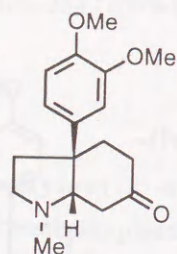
エノン (233; 30 mg, 0.076 mmol) の MeOH (1 ml) 溶液に氷冷下 CeCl₃·7H₂O (36.9 mg, 0.099 mmol) を加え、5 min 攪拌し、同温度で NaBH₄ (3.8 mg, 0.099 mmol) を少しずつ加えた。同温度で 1.5 h 攪拌した後、10% HCl 水溶液 (0.5 ml) 加え室温まで昇温し、10 min 攪拌し CH₂Cl₂ で希釈した。H₂O を加え有機層を分取し、飽和 NaHCO₃ 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄し、K₂CO₃ で乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物を active II に調製した塩基性アルミナ (6 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付し、MeOH-CHCl₃ (1:32 v/v) の流分より無色油状のアリルアルコール (234; 30.4 mg, quant.) を得た。IR (film) ν: 3560, 3430, 1660 cm⁻¹; ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 7.35 (br s, 5H), 6.77 (br s, 3H), 5.00 (d, 1H, *J*=5.1 Hz), 4.89 (d, 1H, *J*=5.1 Hz), 4.87 (s, 2H), 3.85-3.68 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.05-2.68 (m, 2H, exchangeable with D₂O), 2.35 (s, 3H), 2.50-2.00 (m, 4H); MS *m/z*: 395 (M⁺), 394, 351, 336, 304 (100%), 91; HRMS Calcd C₂₄H₂₉NO₄: 395.2095. Found: 395.2053.

(1*R*,4*R*/*S*,6*R*)-4-Acetoxy-3-benzyloxy-
6-(3,4-dimethoxyphenyl)-
9-methyl-9-azabicyclo[4.3.0]non-2-ene
(235)

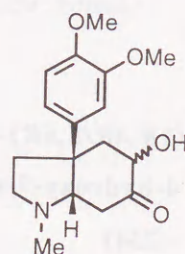


アリルアルコール (234; 49.0 mg, 0.124 mmol) の CH_2Cl_2 (2 ml) 溶液に氷冷下 DMAP (1.6 mg, 0.013 mmol) および Et_3N (0.071 ml, 0.512 mmol) を加え、さらに Ac_2O (0.024 ml, 0.257 mmol) を同温度で加え、室温まで昇温し、9 h 攪拌した。 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で順に洗浄、 K_2CO_3 で乾燥後、減圧下溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7 g) に付し、 MeOH - AcOEt (1:9 v/v) の流分より無色油状のアセテート (235; 46.8 mg, 84%) を得た。IR (film) ν : 1730, 1665 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (s, 5H), 6.80-6.76 (m, 3H), 5.24-4.99 (m, 3H), 4.90 (s, 0.25H), 4.84 (s, 1.75H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.35-2.90 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.47-1.95 (m, 4H), 1.99 (s, 3H); MS m/z : 437 (M^+), 436, 422, 394, 378, 346, 330, 304, 286, 91 (100%), 59.

(-)-Mesembrine
(43)



(1*R*,4*R*/*S*,6*R*)-
6-(3,4-Dimethoxyphenyl)-
4-hydroxy-9-methyl-
9-aza-3-oxobicyclo[4.3.0]nonane
(236)



liq. NH_3 (30 ml) に Li (20 mg, 2.88 mmol) を少しずつ加えた。濃紺色になったことを確認した後、アセテート (235; 29.3 mg, 0.067 mmol) の THF (2 ml) 溶液を -33°C で反応溶液にゆっくり加え 10 min 攪拌した。 NH_4Cl を加え常圧下 liq. NH_3 を留去した。 H_2O を加え CH_2Cl_2 で希釈し抽出した後、有機層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 K_2CO_3 で乾燥後減圧下溶媒留去した。残留物を MeOH - CHCl_3 (1:20 v/v) を展開溶媒とするシリカゲル薄層クロマトグラフィーに付し、低極性成分から黄色油状の (-)-mesembrine (43; 5.3 mg, 27%) を得た。高極性成分からアクロレイン (236; 5.2 mg, 25%) を得た。43; $[\alpha]_{\text{D}}^{30} -57.5^\circ$ (c 0.146, MeOH); [lit.⁸⁴⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -55.4 \pm 0.5^\circ$]; 諸機器スペクトルデータは文献値⁸⁴⁾のデータと一致した。

236; IR (film) ν : 3450, 1720, 1675 cm^{-1} ; ^1H -NMR (90 MHz, CDCl_3) δ : 7.09-6.77 (m, 3H), 4.24-3.85 (m, 1H), 3.92 (s, 1.2H), 3.89 (s, 4.8H), 3.44-3.12 (m, 2H), 2.80-1.75 (m, 8H), 2.36 (s, 1.8H), 2.33 (s, 1.2H); MS m/z : 305 (M^+), 219 (100%), 96, 70.

引用文献とノート

- 1) 総説: a) R. F. Heck, "Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press, London, 1985; b) R. F. Heck, *Organic Reactions*, **27**, 345 (1982); c) B. M. Trost, T. R. Verhoeven, in "Comprehensive Organometallic Chemistry", ed. by G. Wilkinson, F.G.A. Stone, E. W. Abel, Pergamon Press, Oxford (1982), Vol. 8, p. 854; d) R. F. Heck, in "Comprehensive Organic Synthesis", ed. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford (1991), Vol. 4, p. 833; e) A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 2379 (1994).
- 2) a) S. F. Krauser, A. C. Watterson, *J. Org. Chem.*, **43**, 3400 (1978); b) P. G. Ciattini, G. Ortar, *Synthesis*, **1986**, 70.
- 3) a) S. P. Findlay, G. Dougherty, *J. Org. Chem.*, **13**, 560 (1948); b) R. J. Sundberg, "The Chemistry of Indoles", Academic Press, New York and London, 1970; c) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 1037 (1977); d) X. Guan, R. T. Borchardt, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3013 (1994); e) T. Fukuyama, X. Chen, G. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 3127 (1994).
- 4) 合成例: a) W. Grubenmann, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 78 (1948); b) E. Wenkert, M. E. Alonso, H. E. Gottlieb, E. L. Sanchez, R. Pellicciari, P. Cogolli, *J. Org. Chem.*, **42**, 3945 (1977); c) H. Kimura, H. Sato, C. Tsuchiya, T. Chiba, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 552 (1982); d) C. F. Cavalho, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1605; e) E. Negishi, T. Nguyen, B. O'Connor, J. M. Evans, A. Silveira, Jr., *Heterocycles*, **28**, 55 (1989); f) A. R. Deshpande, M. V. Paradkar, *Synth. Commun.*, **20**, 809 (1990).
- 5) K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett*, **1994**, 499.
- 6) K. Samizu, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **38**, 1745 (1994).
- 7) 合成例: a) S. Kasperek, R. A. Heacock, *Can. J. Chem.*, **44**, 2805 (1966); b) T. Tsuchiko, M. Enkaku, J. Kurita, H. Sawanishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 534; c) V. O. Illi, *Synthesis*, **1979**, 387; d) T. Tsuchiya, M. Enkaku, S. Okajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2602 (1980); e) P. Martin, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1647 (1984); f) T. Sakamoto, Y. Kondo, and H. Yamanaka, *Heterocycles*, **22**, 13457 (1984); g) K. Hayakawa, T. Yasukouchi, K. Kanematsu, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1837 (1986); h) T. Sakamoto, Y. Kondo, S. Iwashita, and H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1823 (1987); i) J. L. G. Ruano, C. Pedregal, J. H. Rodriguez, *Tetrahedron*, **45**, 203 (1989); j) R. C. Larock, E. K. Yum, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6689 (1991); k) T. Sakamoto, Y. Kondo, A. Yasuhara, and H. Yamanaka, *Tetrahedron*, **47**, 1877 (1991);
メトキシ誘導体: l) R. D. Clark, J. M. Muchowski, M. Muchowski, M. Souchet, D. B.

- Repke, *Synlett*, **1990**, 207; m) R. D. Clark, J. M. Muchowski, L. E. Fisher, L. A. Flippin, D. B. Repke, M. Souchet, *Synthesis*, **1991**, 871; n) T. Izumi, M. Soutome, T. Miura, *J. Heterocyclic Chem.*, **29**, 1625 (1992); o) K. Teranishi, S. Nakatsuka, T. Goto, *Synthesis*, **1994**, 1018;
- 総説 : p) G. W. Gribble, *Contemporary Organic Synthesis*, **1**, 145 (1994).
- 8) この研究の間に発表された文献 : a) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **36**, 2437 (1993); b) Y. Koga, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1227 (1994).
- 9) J. M. Takacs, L. G. Anderson, P. W. Newsome, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2542 (1987).
- 10) 総説 : a) C. H. Heathcock, in "The Total Synthesis of Natural Products", ed. by J. ApSimon, John Wiley & Sons, New York (1973) Vol. 2, p. 241; b) C. H. Heathcock, S. L. Graham, M. C. Pirrung, F. Plavac, C. T. White, *ibid.* (1983) Vol. 5, p. 35; c) B. N. Fraga, *Nat. Prod. Rept.*, **9**, 557 (1992) および引用文献.
- 11) 総説 : a) D. A. Whiting, *Nat. Prod. Rept.*, **2**, 191 (1985); **4**, 499 (1987); **7**, 349 (1990); b) R. S. Ward, *ibid.*, **10**, 1 (1993); c) R. S. Ward, *Tetrahedron*, **46**, 5029 (1990).
- 12) 総説 : P. W. Rabidean, Z. Marcinow, *Org. React.*, **42**, 1 (1992).
- 13) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett*, **1993**, 393.
- 14) K. Samizu, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7989 (1994).
- 15) 総説 : a) E. Winterfeldt, *Synthesis*, **1975**, 503. b) DIBAL を用いた開裂の例 : S. Takano, M. Akiyama, S. Sato, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1983**, 1593.
- 16) a) H. -D. Scharf, H. Frauenrath, *Chem. Ber.*, **113**, 1472 (1980); b) H. Frauenrath, J. Runsink, H. -D. Scharf, *ibid.*, **115**, 2728 (1982); c) H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 1951; d) H. Frauenrath, T. Philipps, *Tetrahedron*, **42**, 1135 (1986); e) H. Frauenrath, T. Philipps, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 274 (1986); f) H. Frauenrath, J. Runsink, *J. Org. Chem.*, **52**, 2707 (1987); g) ビニルアセタール単位に関する総説 : H. Frauenrath, *Synthesis*, **1989**, 721; h) 別の著者による同様の研究 : H. Suzuki, H. Yashima, T. Hirose, M. Takahashi, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4927 (1980).
- 17) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1032.
- 18) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Synlett*, **1993**, 785.
- 19) a) S. Takano, K. Samizu, T. Sugihara, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1344; 酒石酸エステルから導いたクロロアセトニド基質からの合成 : b) J. Y. Yadav, M. C. Changer, B. V. Joshi, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 2737 (1988); c) S. Takano, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Synlett*, **1990**, 453.
- 20) S. Takano, A. Kurotaki, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1987**, 1075.
- 21) S. Takano, T. Sugihara, K. Samizu, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **27**, 2103 (1988).
- 22) 総説 : R. K. Hill, in "Comprehensive Organic Synthesis", ed. by B. M. Trost, I. Fleming,

- Pergamon Press, Oxford (1991), Vol. 5, p. 785.
- 23) A. A. Ibragimov, S. Y. Yunusov, *Khim. Priir Soed.*, **1985**, 536; *Chem. Abstr.*, **104**, 183259z (1986).
- 24) A. A. Ibragimov, S. Y. Yunusov, *Khim. Priir Soed.*, **1985**, 544; *Chem. Abstr.*, **104**, 145479p (1986).
- 25) S. Takano, K. Samizu, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1989**, 1777.
- 26) a) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 5523 (1987); b) *idem.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1204; c) S. Takano, S. Tomita, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **29**, 1473 (1989).
- 27) P. DeShong, D. A. Kell, D. Sidler, *J. Org. Chem.*, **50**, 2309 (1985).
- 28) キラル *O*-ベンジルグリシドールを用いた天然物合成 : a) S. Takano, K. Ogasawara, 有合化, **47**, 813 (1989); b) S. Takano, K. Seya, E. Goto, M. Hiram, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1983**, 116; S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *ibid.*, **1985**, 503.
- 29) 総説 : a) P. W. Jeffs, "The Alkaloids", ed. by R. H. F. Manske, R. G. A. Rodrigo, Academic Press, New York (1981), Vol. 29, p. 1; 最近のラセミ mesembrine 合成 : b) J. D. Winkler, C. L. Muller, R. D. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4831 (1988); c) T. Shono, J. Terauchi, Y. Matsumura, *Chem. Lett.*, **1989**, 1963; 光学活性 mesembrine の合成 : d) G. Otani, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2130 (1973) (非天然型); e) H. F. Strauss, A. Wiechers, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4495 (1979) (天然型); f) S. Takano, Y. Imamura, K. Ogasawara, *ibid.*, **22**, 4479 (1981) (天然型); g) S. Takano, C. Murakata, Y. Imamura, N. Tamura, K. Ogasawara, *Heterocycles*, **16**, 1291 (1981) (非天然型); h) A. I. Meyers, R. Hanreich, K. T. Wanner, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 7776 (1985) (非天然型); i) H. Nemoto, T. Tanabe, K. Fukumoto, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6499 (1994) (天然型).
- 30) S. Takano, K. Samizu, K. Ogasawara, *Chem. Lett.*, **1990**, 1239.
- 31) N. A. Cortese, C. B. Ziegler, B. J. Hrnjez, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **43**, 2952 (1978).
- 32) パラジウム錯体を用いるカップリング反応における添加剤の例 : Heck 反応での 4 級アンモニウム塩 : a) T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 2667 (1985); b) T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287; LiCl の例 : c) J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 508 (1986); ギ酸の例 : F. Ozawa, Y. Kobatake, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1323 および引用文献.
- 33) オルトリチオ化反応を経る芳香環のハロゲン化反応の例 : a) A. R. Katritzky, W. -Q. Fan, K. Akutagawa, *Tetrahedron*, **42**, 4027 (1986); b) S. Horn, N. Taylor, S. Collins, R. Rodrigo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 3047; c) J. Berger, D. L. Kerly, *Heterocycles*, **36**, 2051 (1993); d) 総説 : V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **90**, 879 (1990).
- 34) a) M. Larhed, C. -M. Andersson, A. Hallberg, *Tetrahedron*, **50**, 285 (1994). b) G. D.

- Daves, Jr., A. Hallberg, *Chem. Rev.*, **89**, 1433 (1989).
- 35) 例えば: a) L. Horner, E. Winkelmann, K. H. Knapp, W. Ludwig, *Chem. Ber.*, **92**, 288 (1959); b) D. L. Boger, R. J. Wysocki, Jr., and T. Ishizaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5230 (1990).
- 36) Heck 反応を用いた γ -butyrolactone の合成例: a) A. J. Chalk, S. A. Magennis, *J. Org. Chem.*, **41**, 273 (1976); b) T. Mandai, S. Hasegawa, T. Fujimoto, M. Kawada, J. Nokami, J. Tsuji, *Synlett*, **1990**, 85; c) A. Arcadi, E. Bernocchi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron*, **47**, 1525 (1991); d) J. -M. Gaudin, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6113 (1991).
- 37) K. C. Brannock and G. R. Lappin, *J. Org. Chem.*, **21**, 1366 (1956).
- 38) a) H. Rupe, F. Wiederkehr, *Helv. Chim. Acta*, **7**, 654 (1924); b) H. Rupe, A. Gassmann, *ibid.*, **19**, 569 (1936); c) A. I. Meyers, R. K. Smith, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 2749 (1979).
- 39) O. P. Vig, J. P. Salota, B. Vig, *Indian J. Chem.*, **4**, 323 (1966).
- 40) O. P. Vig, R. C. Anand, A. Singh, J. P. Salota, *Indian J. Chem.*, **8**, 953 (1970).
- 41) 例えば: F. Bohlmann, D. Konig, *Chem. Ber.*, **107**, 1777 (1974).
- 42) 例えば: S. Takano, E. Goto, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 5567 (1982).
- 43) **11g** を -30°C で 3 当量の $^n\text{BuLi}$ と反応させることによって α, β -不飽和アルデヒド (**124**) が収率 35% で生成する。
- 44) Lewis 酸を用いた分子内 Aldol 型反応の他の例: a) M. Takahashi, N. Ishii, H. Suzuki, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Chem. Lett.*, **1981**, 1361; b) R. J. Linderman, A. Godfrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 6249 (1988); c) D. Hoppe, T. Kramer, C. F. Erdbrugger, E. Egert, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1233 (1989).
- 45) S. Simizu, K. Akimoto, Y. Sinmen, H. Yamada, *Lipids*, **26**, 512 (1991).
- 46) 生物活性に関する最近の報告: a) 清水 昌, 化学と生物, **31**, 312 (1993); b) 奥田拓男, ファルマシア, **29**, 999 (1993); c) 山下かなへ, 化学と生物, **31**, 704 (1993); d) 藤原葉子, 化学と生物, **32**, 77 (1994); 生物活性に関する総説 e) W. D. MacRae, G. H. N. Towers, *Phytochemistry*, **23**, 1207 (1984).
- 47) 最近の合成: a) A. Pelter, R. S. Ward, P. Collins, R. Venkateswain, I. T. Kay, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1985**, 587; b) D. R. Stevens, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1990**, 425; c) G. A. Kraus, L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3464 (1990); d) H. M. Bradley, D. W. Knight, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1641; e) K. Orito, K. Yorita, H. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5999 (1991); f) H. M. Bradley, P. G. Jones, D. W. Knight, *Synlett*, **1992**, 479; g) A. Pelter, R. S. Ward, *Heterocycles*, **37**, 137 (1994); samin のラセミ合成: h) E. Haslam, R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 827; i) G. Maiti, S. Adhikari, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 6731 (1994); 分解反応による光学活性 samin の合成: j) Y. Fukuda, M. Isobe, M. Nagata, T. Osawa, M. Namiki, *Heterocycles*, **24**, 923 (1986).
- 48) S. Takano, T. Ohkawa, S. Tamori, S. Satoh, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, **1988**, 189.
- 49) G. Zweifel, J. A. Miller, *Organic Reactions*, **32**, 375 (1984).
- 50) 超音波照射下での反応に関する代表的な総説: K. S. Suslick, in "Modern Synthetic Methods", ed. by R. Scheffold, Springer Verlag, Berlin (1981), Vol. 4, p. 1.
- 51) 本研究に用いた活性 Zn の調製法: M. S. Newman, F. J. Evans, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 946 (1955).
- 52) 例えば: V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1973 (1976).
- 53) 例えば: H. Kotsuki, Y. Ushio, I. Kadota, M. Ochi, *J. Org. Chem.*, **54**, 5153 (1989).
- 54) C. Palazzi, L. Colombo, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1735 (1986).
- 55) R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **89**, 1841 (1989).
- 56) a) A. S. Thompson, D. M. Tschaen, P. Simpson, D. J. McSwine, R. A. Reamer, T. R. Verhoeven, I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **57**, 7044 (1992); b) 総説: C. Jaramillo, S. Knapp, *Synthesis*, **1994**, 1.
- 57) a) K. Freudenberg, G. S. Sidhu, *Chem. Ber.*, **94**, 851 (1961); b) F. Abe, S. Yahara, K. Kubo, G. Nonaka, H. Okabe, and I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2650 (1974); c) A. Pelter, R. S. Ward, E. Venkata Rao, and K. V. Sastry, *Tetrahedron*, **32**, 2783 (1976); (±)-asarinin の非選択的合成例: d) D. R. Stevens and D. A. Whiting, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4629 (1986).
- 58) Z-ヨードオレフィン体の合成例: a) H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Org. Chem.*, **40**, 1083 (1975); b) D. J. Pasto, R. T. Taylor, *Organic Reactions*, **40**, 92 (1991).
- 59) E-ヨードオレフィン体の合成例: G. A. Tolstikov, M. S. Miftakhov, N. A. Danilova, Ya. L. Vel'der, *Synthesis*, **1986**, 496.
- 60) a) S. Torii, H. Okumoto, F. Akahoshi, T. Kotani, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8932 (1989); b) S. Torii, H. Okumoto, H. Ozaki, S. Nakayasu, T. Tadokoro, T. Kotani, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3499 (1992).
- 61) 基質 (**167**), (**168**) および (**169**) との Heck 反応に関しては傾向を見るだけであり, 詳しいデータを測定していない。
- 62) Z-オレフィン (**25c**) および (**25d**) の約 4:5 混合物をジアセテート (**173**) に誘導して光学純度を算出すると 16% ee であることが確認されたので, 1:1 混合物の場合にはラセミ体の samin が得られることになる。
- 63) パラジウムを用いたヒドロメタル化反応による異性化の例: a) B. I. Cruikshank, N. R. Davies, *Aust. J. Chem.*, **26**, 2635 (1973); b) B. M. Trost, T. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 2301 (1988).
- 64) パラジウムを用いたシクロプロパン化反応の例: a) M. Gatellani, G. P. Chiusoli, W. Giroladini, G. Salerno, *J. Organomet. Chem.*, **199**, C21 (1980); b) A. Arcadi, F. Marinelli, E. Bernocchi, S. Cacchi, G. Ortar, *J. Organomet. Chem.*, **368**, 249 (1989); c) Z. Owczarczyk, F. Lamaty, E. J. Vawter, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10091 (1992).

- 65) S. Masamune, *Chemical & Engineering News*, Aug. 5, p. 22 (1985).
- 66) J. Mulzer, M. Kappert, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1631 (1985).
- 67) 選択性を分子軌道法を用いて考察している例: R. Casas, T. Parella, V. Branchadell, A. Oliva, R. M. Ortuno, A. Guingant, *Tetrahedron* **48**, 2659 (1992).
- 68) D. Horton, T. Machinami, Y. Takagi, *Carbohydr. Res.*, **121**, 135 (1983).
- 69) C. Szantay, G. Blasko, K. Honty, G. Dornyei, in "The Alkaloids, Chemistry and Pharmacology", ed. by A. Brossi, Academic Press, New York (1986), Vol. 27, p. 131.
- 70) R. P. Poliniaszek, R. V. Stevens, *J. Org. Chem.*, **51**, 3023 (1986).
- 71) S. Takano, K. Inomata, S. Tomita, M. Yanase, K. Samizu, K. Ogasawara, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6619 (1988).
- 72) M. Fetizon, M. Golfier, J. -M. Louis, *Tetrahedron* **31**, 171 (1975).
- 73) M. F. Lipton, A. Basha, S. M. Weinreb, *Org. Synth., Coll. Vol.*, **6**, 492 (1988).
- 74) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, **41**, 1485 (1976).
- 75) K. B. Sharpless and M. W. Yong, *J. Org. Chem.*, **40**, 947 (1975).
- 76) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 978.
- 77) S. Takano, S. Satoh, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 59.
- 78) a) L. Toke, K. Honty, L. Szabo, G. Blasko, C. Szantay, *J. Org. Chem.*, **38**, 2496 (1973);
b) J. Leonard, D. Appleton, S. P. Fearnley, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1071 (1994).
- 79) R. Yamaguchi, T. Hamasaki, T. Sasaki, T. Ohta, K. Utimoto, S. Kozima, H. Takaya, *J. Org. Chem.*, **58**, 1136 (1993).
- 80) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.*, **93**, 1307 (1993).
- 81) キラルホモアミノアリル基質を用いた分子内反応の例: a) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1527; b) *Idem*, *Heterocycles*, **29**, 1861 (1989).
- 82) 4級不斉中心の構築に関する総説: K. Fuji, *Chem. Rev.*, **93**, 2037 (1993).
- 83) K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles*, **27**, 1167 (1988).
- 84) A. L. Gemal and J. -L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5454 (1981).
- 85) 例えば: J. -L. Gras, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 4117 (1977).
- 86) 同様の基質を用いた合成例: R. C. Larock, B. E. Baker, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 905 (1988).
- 87) J. Yoshida, M. Nakagawa, H. Seki, T. Hino, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1992**, 343.

謝 辞

本研究の実施の細部にわたり御指導、御助言くださり、本論文の提出の際には一層の御尽力を賜りました東北大学薬学部教授 小笠原國郎先生に深謝いたします。本研究に際し終始御懇篤なる御鞭撻を賜りました東北大学名誉教授 高野誠一先生に謹んで感謝します。また研究の途上で様々な御力添えを頂きました菅原勉博士、高橋道康学士、畑山範博士(現長崎大学薬学部助教授)、廣谷功博士、小野玲子氏をはじめ東北大学薬学部薬品合成化学講座の先輩、後輩、同輩に深く感謝します。また一部実験を御協力してくださると共に、親切な御助言を頂きました東北大学薬学部薬品合成化学講座 杉原多公通博士(現東北大学薬学部助手)に感謝します。さらに核磁気共鳴スペクトル、質量分析、元素分析の労をとられた東北大学薬学部中央分析室の諸氏に御礼申し上げます。また本研究は一部日本学術振興会特別研究員奨励金(化学系薬学 0588)の交付を受けました。ここに感謝します。最後に、お世話になった全ての方々、父、母、そして妻 恵子に感謝します。

